

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-507364

(43) 公表日 平成11年(1999) 6月29日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>  
C 0 7 D 401/12  
A 6 1 K 51/00識別記号  
2 0 7F I  
C 0 7 D 401/12 2 0 7  
A 6 1 K 49/02 A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 87 頁)

(21) 出願番号 特願平9-501990  
 (86) (22) 出願日 平成 8 年(1996) 6 月 7 日  
 (85) 翻訳文提出日 平成 9 年(1997) 12 月 5 日  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 6 / 0 9 7 6 6  
 (87) 国際公開番号 W O 9 6 / 4 0 6 3 7  
 (87) 国際公開日 平成 8 年(1996) 12 月 19 日  
 (31) 優先権主張番号 0 8 / 4 7 6 , 2 9 6  
 (32) 優先日 1995 年 6 月 7 日  
 (33) 優先権主張国 米国 ( U S )

(71) 出願人 ザ・デュボン・メルク・ファーマシユウチ  
 イカル・カンパニー  
 アメリカ合衆国デラウェア州 19898、ウ  
 イルミントン、マーケットストリート1007  
 (72) 発明者 スウオリン、マイケル  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州  
 01879-2431、ティンクスバラ、アバレー  
 ササークル22  
 (72) 発明者 ラージョバディエ、ミリン  
 ド  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州  
 01886-4038、ウエストフォード、ハニー  
 サツクルロード21  
 (74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外 2 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 放射性医薬製造用の安定試薬

(57) 【要約】

本発明は心血管性疾患、感染症、炎症および癌の診断用  
 像形成剤として有用な放射性医薬を製造するための新規  
 試薬、該試薬を含有する診断キットおよび該試薬の製造  
 に有用な中間体化合物に関する。該試薬は安定なヒドラ  
 ゾンで修飾された生物活性分子からなる。それらの分子  
 はガンマ線放出の放射性同位元素と反応して放射性医薬  
 になり、そして該医薬は疾患部位で選択的に局在化し、  
 そのためガンマシンテグラフィーを用いるとその場所に  
 ついて像が得られるようになる。

## 【特許請求の範囲】

1. 安定なヒドラゾン基に結合した生物活性分子からなり、場合によってはその安定なヒドラゾンとその生物活性基との間に連鎖鎖を有する放射性医薬製造用試薬。

2. 安定なヒドラゾンと生物活性基との間に連鎖鎖を有する請求項1記載の試薬。

3. 式：



〔上記式中、

Qは生物活性基であり；

d' は1～20であり；

L<sub>n</sub>は式：



で表される連鎖基であり；ここで

M<sup>1</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>Z<sup>1</sup>)<sub>g'</sub>-(CR<sup>56</sup>R<sup>56</sup>)<sub>g''</sub>-であり；

M<sup>2</sup>は(CR<sup>56</sup>R<sup>56</sup>)<sub>g''</sub>-(Z<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>)<sub>g'</sub>-であり；

gは独立して0～10であり；

g'は独立して0～1であり；

g''は独立して0～10であり；

fは独立して0～10であり；

f'は独立して0～10であり；

f''は独立して0～1であり；

Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は独立してそれぞれ、結合、O、NR<sup>56</sup>、C=O、C(=O)O、OC(=O)O、C(=O)NH-、C=NR<sup>56</sup>、S、SO、SO<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>、NHC(=O)、(NH)<sub>2</sub>C(=O)、(NH)<sub>2</sub>C=Sから選択され；

Z<sup>1</sup>は独立してそれぞれ、0～4個のR<sup>57</sup>で置換されたC<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>の飽和、部分的飽和または芳香族の炭素環式環系および0～4個のR<sup>57</sup>で置換された複素環式環系から選択され；

$R^{56}$ および $R^{58}$ は独立してそれぞれ、水素、0～5個の $R^{57}$ で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アルカリール(ここでそのアリールは0～5個の $R^{57}$ で置換されている)から選択され;

$R^{57}$ は独立してそれぞれ、水素、OH、 $NHR^{58}$ 、 $C(=O)R^{58}$ 、 $OC(=O)R^{58}$ 、 $OC(=O)O$   
 $R^{58}$ 、 $C(=O)OR^{58}$ 、 $C(=O)NR^{58}$ 、 $C \equiv N$ 、 $SR^{58}$ 、 $SOR^{58}$ 、 $SO_2R^{58}$ 、 $NHC(=O)R^{58}$ 、 $NHC(=O)$   
 $NHR^{58}$ 、 $NHC(=S)NHR^{58}$ からなる群より選択されるか、あるいはまたさらに別の分子Qに結合する場合には $R^{57}$ は独立してそれぞれ、O、 $NR^{58}$ 、 $C=O$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)N$ 、 $C=NR^{58}$ 、S、SO、 $SO_2$ 、 $SO_3$ 、 $NHC(=O)$ 、 $(NH)_2C(=O)$ 、 $(NH)_2C=S$ からなる群から選択され;

$R^{58}$ は独立してそれぞれ、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ベンジルおよびフェニルからなる群より選択され;

$H_2$ は式:



で表される安定なヒドラゾンであり;ここで

$R^{40}$ は独立してそれぞれ、 $L_6$ への結合、0～3個の $R^{52}$ で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、0～3個の $R^{52}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{52}$ で置換されたシクロアルキル、0～3個の $R^{52}$ で置換された複素環、0～3個の $R^{52}$ で置換されたヘテロシクロアルキル、0～3個の $R^{52}$ で置換されたアラルキルおよび0～3個の $R^{52}$ で置換されたアルカリー

ルからなる群より選択され;

$R^{41}$ は独立して水素、0～3個の $R^{52}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{52}$ で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、0～3個の $R^{52}$ で置換された複素環からなる群より選択され;

$R^{52}$ は独立してそれぞれ、 $L_6$ への結合、=O、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2$   
 $R^{53}$ 、 $-C(=O)R^{53}$ 、 $-C(=O)N(R^{53})_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OR^{53}$ 、 $-OC(=O)R^{53}$ 、 $-OC(=O)OR^{53}$

、 $-OR^{53}$ 、 $-OC(=O)N(R^{53})_2$ 、 $-NR^{53}C(=O)R^{53}$ 、 $-NR^{54}C(=O)OR^{53a}$ 、 $-NR^{53}C(=O)N(R^{53})_2$ 、 $-NR^{54}SO_2N(R^{53})_2$ 、 $-NR^{54}SO_2R^{53a}$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2R^{53a}$ 、 $-SR^{53}$ 、 $-S(=O)R^{53a}$ 、 $-SO_2N(R^{53})_2$ 、 $-N(R^{53})_2$ 、 $-NHC(=NH)NHR^{53}$ 、 $-C(=NH)NHR^{53}$ 、 $=NOR^{53}$ 、 $NO_2$ 、 $-C(=O)NHR^{53}$ 、 $-C(=O)NHN(R^{53})R^{53a}$ 、 $OCH_2CO_2H$ 、2-(1-モルホリノ)エトキシからなる群より選択され；

$R^{53}$ 、 $R^{53a}$ および $R^{54}$ はそれぞれ独立して、それぞれ水素、 $C_1\sim C_6$ アルキルおよび $Ln$ への結合からなる群より選択され；

$R^{50}$ および $R^{51}$ は独立して $H$ 、 $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{55}$ 、 $-C(=O)R^{55}$ 、 $-C(=O)N(R^{55})_2$ 、0～3個の $R^{54}$ で置換された $C_2\sim C_{10}$ の1-アルケン、0～3個の $R^{54}$ で置換された $C_2\sim C_{10}$ の1-アルキン、0～3個の $R^{54}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{54}$ で置換された不飽和複素環および0～3個の $R^{54}$ で置換された不飽和炭素環からなる群より選択されるが、但し $R^{50}$ および $R^{51}$ のうちの一方が $H$ またはアルキルである場合には、他方は $H$ またはアルキルではない；

あるいはまた、 $R^{50}$ および $R^{51}$ は下記に示された2個の炭素基と一緒にって基：



を形成してもよいが；ここで

$R^{52}$ および $R^{53}$ は独立して $H$ 、 $R^{54}$ 、0～3個の $R^{54}$ で置換された $C_1\sim C_{10}$ アルキル、0～3個の $R^{54}$ で置換された $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、0～3個の $R^{54}$ で置換された $C_2\sim C_{10}$ アルキニル、0～3個の $R^{54}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{54}$ で置換された複素環および0～3個の $R^{54}$ で置換された炭素環からなる群より選択されることができ；

あるいはまた、 $R^{52}$ および $R^{53}$ は一緒にって縮合した芳香族環または複素環を形成することができ；

$a$ および $b$ は任意の二重結合の位置を示し、そして $n$ は0または1を示し；

$R^{25}$ は独立してそれぞれ、 $=O$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-C(=O)R^{25}$ 、 $-C(=O)N(R^{25})_2$ 、 $-N(R^{25})_3^+$ 、 $-CH_2OR^{25}$ 、 $-OC(=O)R^{25}$ 、 $-OC(=O)OR^{25a}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-OC(=O)N(R^{25})_2$ 、 $-NR^{25}C(=O)R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(=O)OR^{25a}$ 、 $-NR^{25}C(=O)N(R^{25})_2$ 、 $-NR^{25}SO_2N(R^{25})_2$ 、 $-NR^{25}SO_2R^{25a}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{25a}$ 、 $-SR^{25}$ 、 $-S(O)R^{25a}$ 、 $-SO_2N(R^{25})_2$ 、 $-N(R^{25})_2$ 、 $-NHC(=NH)NHR^{25}$ 、 $-C(=NH)NHR^{25}$ 、 $=NOR^{25}$ 、 $-C(=O)NHR^{25}$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $2-(1-モルホリノ)エトキシ$ の基からなる群より選択され；

$R^{25}$ 、 $R^{25a}$ および $R^{26}$ はそれぞれ独立して水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される；

で表される請求項2記載の試薬およびその医薬的に許容し得る塩。

#### 4. 式中、

$Q$ はIIb/IIIa受容体アンタゴニスト、IIb/IIIa受容体リガンド、フィブリン結合ペプチド、白血球結合ペプチド、化学走性ペプチド、ソマトスタチン類似体およびセレクチン結合ペプチドからなる群より選択される生物活性分子であり；

$d'$ は1～3であり；

$L_n$ は式：

$$-(CR^{25}R^{26})_g - \{Y^1(CR^{25}R^{26})_f Y^2\}_{f'} - (CR^{25}R^{26})_g -$$

で表される基であり；ここで

$g$ は0～5であり；

$f$ は0～5であり；

$f'$ は1～5であり；

$Y^1$ および $Y^2$ は独立してそれぞれ、 $O$ 、 $NR^{26}$ 、 $C=O$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)NH$ 、 $C=NR^{26}$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $SO_3$ 、 $NHC(=O)$ 、 $(NH)_2C(=O)$ 、 $(NH)_2C=S$ から選択され；

$R^{25}$ および $R^{26}$ は独立してそれぞれ、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよびアルキルから選択され；

$H_z$ は式：



で表される安定なヒドラゾンであり；ここで

$R^{B0}$ は独立してそれぞれ、0～3個の $R^{B2}$ で置換されたアリールおよび0～3個の $R^{B2}$ で置換された複素環からなる群より選択され；

$R^{B1}$ は独立して、水素、0～1個の $R^{B2}$ で置換されたアリール、0～

1個の $R^{B2}$ で置換された $C_1\sim C_8$ アルキルおよび0～1個の $R^{B2}$ で置換された複素環からなる群より選択され；

$R^{B2}$ は独立してそれぞれ、 $L_n$ への結合、 $-CO_2R^{B3}$ 、 $-CH_2OR^{B3}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{B3}$ 、 $-N(R^{B3})_2$ 、 $-NHC(=NH)NHR^{B3}$ および $-OCH_2CO_2H$ からなる群より選択され；

$R^{B3}$ および $R^{B3a}$ は独立してそれぞれ、水素および $C_1\sim C_8$ アルキルからなる群より選択され；

$R^{B0}$ は独立してそれぞれ、 $-CO_2R^{B5}$ 、0～3個の $R^{B4}$ で置換された $C_2\sim C_5$ の1-アルケン、0～3個の $R^{B4}$ で置換された $C_2\sim C_5$ の1-アルキン、0～3個の $R^{B4}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{B4}$ で置換された不飽和複素環からなる群より選択され；

$R^{B1}$ は独立してそれぞれ、Hおよび $C_1\sim C_8$ アルキルからなる群より選択され；

あるいはまた、 $R^{B0}$ および $R^{B1}$ は下記に示された2個の炭素基と一緒にって基；



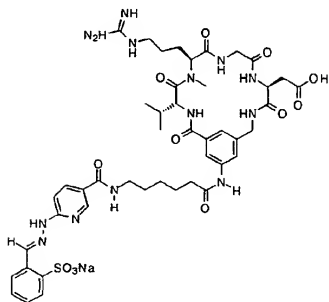
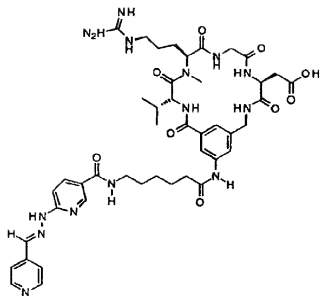
を形成してもよいが；ここで

$R^{B2}$ および $R^{B3}$ は独立してHおよび $R^{B4}$ からなる群より選択されることができ

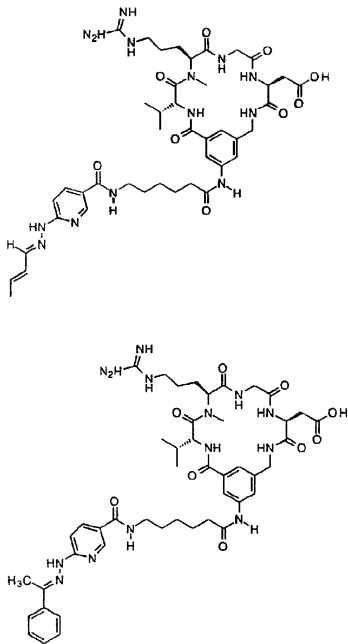




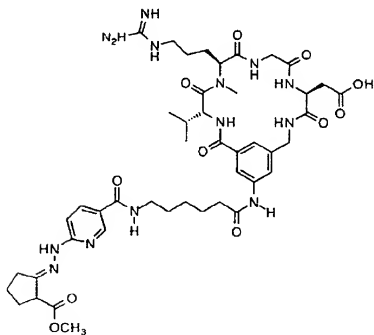
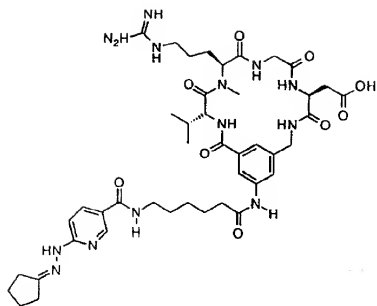












を有する請求項3記載の試薬。

7. (a) 所定量の請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬的に許容し

得る滅菌性試薬；

(b) 所定量の1種以上の医薬的に許容し得る滅菌性補助リガンド；

(c) 所定量の医薬的に許容し得る滅菌性還元剤；および

(d) 場合により、所定量の、転移リガンド、バッファー、凍結乾燥助剤、安定化助剤、可溶化助剤および静菌剤からなる群より選択される医薬的に許容し得る滅菌性成分；

からなる放射性医薬製造用キット。

8. (a) 所定量の請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬的に許容し得る滅菌性試薬；

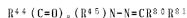
(b) 所定量の2種の医薬的に許容し得る滅菌性補助リガンド；

(c) 所定量の医薬的に許容し得る滅菌性還元剤；および

(d) 場合により、所定量の、転移リガンド、バッファー、凍結乾燥助剤、安定化助剤、可溶化助剤および静菌剤からなる群より選択される医薬的に許容し得る滅菌性成分；

からなる放射性医薬製造用キット。

9. 式：



[上記式中、

sは0または1であり；

$R^{44}$ は1個の $R^{89}$ で置換されたアリールおよび1個の $R^{89}$ で置換された複素環からなる群より選択され；

$R^{45}$ は水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され；

$R^{89}$ はハロゲンで置換されたアルキル、酸無水物、酸ハライド、活性エステル、イソチオシアネート、マレイミドからなる群より選択され；

れる化学反応性部分であり；

$R^{80}$ および $R^{81}$ は独立してH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{85}$ 、 $-C(=O)R^{85}$ 、 $-C(=O)N(R^{85})_2$ 、0～3個の $R^{84}$ で置換された $C_2 \sim C_{10}$ の1-アルケン、0～3個の $R^{84}$ で置換された $C_2 \sim C_{10}$ の1-アルキン、0～3個の $R^{84}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{84}$ で置換された不飽和複素環および0～3個の $R^{84}$ で置換された不飽和炭素環からなる群より選択されるが、但し $R^{80}$ および $R^{81}$ のうちの一方がH

またはアルキルである場合には、他方はHまたはアルキルではない；

あるいはまた、 $R^{80}$ および $R^{81}$ は下記に示された2種の炭素基と一緒に  
基：



を形成してもよいが；ここで

$R^{82}$ および $R^{83}$ は独立してそれぞれH、 $R^{84}$ 、0～3個の $R^{84}$ で置換された $C_1\sim C_{12}$ アルキル、0～3個の $R^{84}$ で置換された $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、0～3個の $R^{84}$ で置換された $C_2\sim C_{10}$ アルギニル、0～3個の $R^{84}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{84}$ で置換された複素環および0～3個の $R^{84}$ で置換された炭素環からなる群より選択されることができ；

あるいはまた、 $R^{82}$ および $R^{83}$ は一緒になって縮合した芳香族環または複素環を形成することができ；

aおよびbは任意の二重結合の位置を示し、

nは0または1を示し；

$R^{84}$ は独立してそれぞれ、=O、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{85}$ 、 $-C(=O)R^{85}$ 、 $-C(=O)N(R^{85})_2$ 、 $-CH_2OR^{85}$ 、 $-OC(=O)R^{85}$ 、 $-OC(=O)OR^{85a}$ 、 $-OR^{85}$ 、 $-OC(=O)N(R^{85})_2$ 、 $-NR^{85}C(=O)R^{85}$ 、 $-NR^{85}C(=O)OR^{85a}$ 、 $-NR^{85}C(=O)N(R^{85})_2$ 、 $-SO_3Na$ 、 $-NR^{85}SO_2N(R^{85})_2$ 、 $-NR^{85}SO_2R^{85a}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{85a}$ 、 $-SR^{85}$ 、 $-S(=O)R^{85a}$ 、 $-SO_2N(R^{85})_2$ 、 $-N(R^{85})_2$ 、 $N(R^{85})_3^+$ 、 $-NHC(=NH)NHR^{85}$ 、 $-C(=NH)NHR^{85}$ 、 $=NOR^{85}$ 、 $-C(=O)NHR^{85}$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、2-(1-モルホリノ)エトキシからなる群より選択され；

$R^{85}$ 、 $R^{85a}$ および $R^{86}$ はそれぞれ独立して水素および $C_1\sim C_6$ アルキルからなる群より選択される]

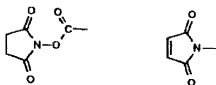
で表される請求項1記載の試薬を合成するのに有用な安定なヒドラゾン化合物

。

10. 式中、

s は 0 であり；

$R^{8,9}$  は下記の基



からなる群より選択され；

$R^{8,9}$  は独立して  $-CO_2R^{8,9}$ 、0 ～ 3 個の  $R^{8,4}$  で置換された  $C_2 \sim C_6$  の 1-アルケン、0 ～ 3 個の  $R^{8,4}$  で置換された  $C_2 \sim C_6$  の 1-アルキン、0 ～ 3 個の  $R^{8,4}$  で置換されたアリール、0 ～ 3 個の  $R^{8,4}$  で置換された不飽和複素環からなる群より選択され；

$R^{8,1}$  は独立して H および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群より選択され；

あるいはまた、 $R^{8,0}$  および  $R^{8,1}$  は下記に示された 2 価の炭素基と一緒に becoming 基：



を形成してもよいが；ここで

$R^{8,2}$  および  $R^{8,3}$  は独立して H および  $R^{8,4}$  からなる群より選択されることができ；

あるいはまた、 $R^{8,2}$  および  $R^{8,3}$  は一緒になって縮合した芳香族環または複素環式環を形成することができ；

a および b は任意の二重結合の位置を示し、

n は 0 または 1 を示し；

$R^{8,4}$  は独立してそれぞれ、 $-CO_2R^{8,5}$ 、 $-C(=O)N(R^{8,5})_2$ 、 $-CH_2OR^{8,5}$ 、 $-OC(=O)R^{8,5}$ 、 $-OR^{8,5}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3Na$ 、 $-N(R^{8,5})_2$  および  $-OCH_2CO_2H$  からなる群より選択され；

$R^{8,5}$  は独立してそれぞれ、水素および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群より選択され；



れる、請求項7記載の化合物。

11. 式中、

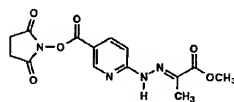
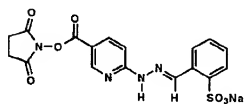
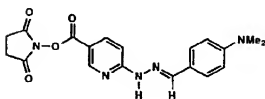
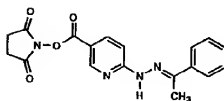
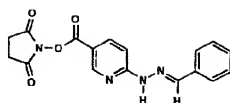
$R^{04}$ は独立して $-CO_2R^{05}$ 、0～1個の $R^{04}$ で置換された $C_2\sim C_8$ の1-アルケン、0～1個の $R^{04}$ で置換されたアリールおよび0～1個の $R^{04}$ で置換された不飽和複素環からなる群より選択され；

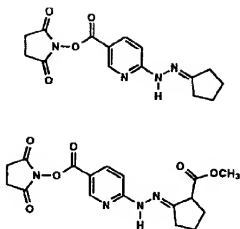
$R^{01}$ はHであり；

$R^{06}$ は独立してそれぞれ、 $-CO_2R^{05}$ 、 $-OR^{05}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3Na$ および $-N(R^{05})_2$ からなる群より選択され；

$R^{05}$ は独立してそれぞれ、水素およびメチルからなる群より選択される、請求項10記載の化合物。

12. 下記の式：





で表される請求項9記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 発明の名称

## 放射性医薬製造用の安定試薬

## 関連出願への相互参照

本願は1994年3月28日付の本出願人による米国出願No. 08/040,336号の一部継続出願であり、それは1993年3月30日付の米国出願No. 08/218,861号の一部継続出願である。それらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。

## 発明の分野

本発明は心血管性疾患、感染症、炎症および癌の診断用像形成剤として有用な放射性医薬を製造するための新規試薬、該試薬を含有する診断キットおよび該試薬の製造に有用な中間体化合物に関する。該試薬は安定なヒドラゾンで修飾された生物活性分子からなる。それらの分子はガンマ線放出の放射性同位元素と反応して放射性医薬になり、そして該医薬は疾患部位で選択的に局在化し、そのためガンマシンチグラフィーを用いるとその場所について像が得られるようになる。

## 発明の背景

今日、例えば血栓塞栓症、アテローム性動脈硬化症、感染症および癌のような種々の疾患のための新規な非侵襲性診断法が必要とされている。ガンマ線放出放射性核種の標識された生物活性分子からなる放射性医薬が、この必要性を満たすことができる。それらの生物活性分子は放射性核種を疾患部位で局在化し、それらの部位がガンマシンチグラフィーにより視覚化されるようになる。それらの分子はタンパク質、抗体、抗体断片、ペプチドもしくはポリペプチドまたはペプチド擬態のいずれかであることができる。それらの分子は、疾患部位で発現する受容体ないし

結合部位、または例えば各部位で蓄積する血小板および白血球のような内生血液成分上の受容体ないし結合部位と相互作用する。この相互作用は注入した放射性医薬の一定%の選択的局在化を生じ、一方その残りは腎系または肝胆汁系のいずれかを介して排出する。次いで局在化した放射性医薬は、ガンマシンチグラフィーで外部に像形成する。局在化、クリアランスおよび放射性核種崩壊の相対比が

、標的対基底値の比として表されることが多いが、視覚化の容易性を決定する。生物活性分子のうちの一部分のみが受容体に結合することが多い。これらの部分は認識配列または単位と呼ばれる。

放射性核種で標識したタンパク質、抗体または抗体断片からなる多数の放射性医薬は開発中であるが、今日のところ、たった1種のものが食品医薬品局により承認されているだけである。この乏しい記録は、これらの放射性医薬の開発を困難にする要因例えば製造および品質管理、最適でないキレート化合物形成およびクリアランス比並びに放射性医薬に対する抗原反応またはアレルギー反応に関する諸問題の組み合わせから生ずる。これらの問題は主としてタンパク質、抗体および抗体断片の巨大分子性による。それらの高分子量のために直接的化学合成を実行できず、したがって典型的には低分子量を与え、高度の単離および精製の操作を必要とする組み替えまたはクローニングの技法によりそれらを合成しなければならない。それらの分子量はそれらの局在化速度を遅くし、それらのクリアランスを腎臓または肝臓を介する活性排出機構により排除することができ、その結果循環中での貯留が延長され、その貯留により像形成中に高い基底値レベルを生起させる。また、身体の免疫系はより大きな外因性種をより効率的に認識する傾向がある。

より小さな分子量のペプチド、ポリペプチドまたはペプチド擬態を生

物活性分子として使用すると、これらの問題の多くが回避される。これらの分子は標準的な溶液化学を用いてまたは自動化ペプチド合成器により直接合成することができる。それらはより高い収量で生成されることができ、さほど複雑でない精製操作を要するだけである。それらは活性排出経路により循環系からより迅速に除去する傾向があり、像中の基底値をより低くする。またそれらは通常、免疫原性ではない。最近、放射性核種で標識した最初のポリペプチド放射性医薬が食品医薬品局により承認された。

直接標識および間接標識と呼ばれる放射性医薬として使用するのに、生物活性分子を放射性核種で標識する2つの一般的方法がある。直接標識は生物活性分子上の原子に放射性核種を結合させることからなり、一方間接的方法はキレート剤

を介して放射性核種を結合させることからなる。キレート剤を生物活性分子に結合させてから放射性核種と反応させることができるか、または放射性核種で標識したキレート剤部分を生物活性分子に結合させることができるかのいずれかである。最近のいくつかの論文にはこれらの標識方法が記載されており、それらは参照によりここに組み込まれる[S. Jurisson et al., Chem. Rev., 1993, 93, 1137; A. Verbruggen, Eur. J. Nuc. Med., 1990, 17, 346; および M. Derwanjee, Semin. Nuc. Med., 1990, 20, 5参照]。

放射性核種で標識するタンパク質を修飾するためのキレート剤としてヒドラジン類およびヒドラジド類を使用することは、最近Schwartz等の米国特許第5,206,370号に開示されている。このタンパク質は、1個のタンパク質反応性置換基を有する二官能性芳香族ヒドラジン類またはヒドラジド類との反応により修飾される。テクネチウム-99mでの標識用には、ペルテクネートをキレート化二原子酸素リガンドの存在下で

還元剤と反応させることにより得られる還元型テクネチウム種とヒドラジノ修飾タンパク質とを反応させる。このテクネチウムは、補助的な二原子酸素リガンドにより完成した配位圏とのヒドラジド結合またはジアゼニド結合と思われる結合を介してタンパク質に結合するようになる。補助的な二原子酸素リガンドの例としてはグルコヘプトネート、グルコネート、2-ヒドロキシソブチレートおよびラクテートを挙げることができる。

Schwartz等の発明の1つの態様では、二官能性芳香族ヒドラジンまたはヒドラジドが低級アルキルヒドラゾンとして保護されている。これはヒドラジンまたはヒドラジドとタンパク質反応性置換基との間の交差反応を防止するためになされた。なぜならば保護基の不在下では二官能性化合物はタンパク質と反応してヒドラゾン修飾タンパク質を生成するからである。次いでタンパク質上の遊離ヒドラジンまたはヒドラジドの基が酸性(pH 5.6)バッファー中への透析により生成し、酸性媒体中で適当な金属種例えば還元型テクネチウム種と混合して標識タンパク質が得られる。

低級アルキルヒドラゾン保護基はヒドラジンまたはヒドラジドとタンパク質反

応性置換基との間の交差反応を防止するが、それは他のアルデヒド類およびケトン類により置換されて種々のヒドラゾンを生成することができる。このことは重大な不利益である。少量のその他のアルデヒド類およびケトン類の存在は商業的な医薬製造環境では回避不能である。なぜならそれらは種々のプラスチックおよびゴム物質から抽出され、さらにまた普通の消毒薬中でも使用されるからである。少量のホルムアルデヒドは特にいたるところに存在する。従って、低級アルキルヒドラゾンで保護された生物活性分子からなる試薬は、加工ないし製造中または

製造後の貯蔵中にさらされるその他のアルデヒドおよびケトンの数および量によるが、多くの種々のヒドラゾン含有種に分裂され得る。このことは試薬の純度維持に有意の問題をもたらし、それゆえに低級アルキルで保護した試薬は商業用候補物としてつまらないものになっている。

本発明は安定ヒドラゾンで修飾した生物活性分子からなる放射性医薬を製造するための新規試薬を提供する。この安定ヒドラゾン類は他のアルデヒド類およびケトン類とはほとんど反応しないで、製造中試薬の純度を維持する。意外なことに、これらの安定ヒドラゾン試薬は、例えばテクネチウム-99mのような放射性核種で標識されるのになお十分反応性である。

#### 発明の要旨

本発明は心血管性疾患、感染症、炎症および癌の診断用の像形成剤として有用な放射性医薬を製造するための新規試薬に関する。これらの試薬は安定ヒドラゾンで修飾された生物活性分子からなり、ガンマ線放出放射線同位元素と反応して放射性医薬を生成する。その放射性医薬は疾患部位で選択的に局在化し、それゆえにガンマシンチグラフィを用いるとその場所に像が得られる。安定なヒドラゾンは試薬のキレート剤または結合単位のための保護基として役立ち、製造工程中の分解または分裂を防止する。本発明はまた、このような試薬を含有する診断キットを提供する。本発明はまた、該試薬の製造に有用な新規中間体化合物を提供する。

#### 図面の簡単な説明

図1：実施例1記載の試薬と低級アルキルヒドラゾン化合物のシクロ-(D-Val-L-MeArg-Gly-Asp-Manb(ヒドラジノ-ニコチニル-5-Aca))プロヒオンアルデヒドヒドラゾン試薬とのホルムアルデヒド10当量に対する安

## 定性の比較

### 発明の詳述

本発明は心血管性疾患、感染症、炎症および癌診断用の像形成剤として有用な放射性医薬を製造するための新規試薬、該試薬を含有する診断キットおよび該試薬の製造に有用な中間体化合物を提供する。これらの試薬は安定なヒドラゾンで修飾された生物活性分子からなり、ガンマ線放出放射線同位元素と反応して放射性医薬を生成する。その放射性医薬は疾患部位で選択的に局在化し、それゆえにガンマシンチグラフィを用いるとその場所に像が得られる。

[1] 本発明の1つの態様は、安定なヒドラゾン基に結合した生物活性基からなり、場合によってはその安定なヒドラゾンとその生物活性基との間に連鎖基を有する放射性医薬製造用試薬である。

[2] 本発明の別の態様は、その安定なヒドラゾンとその生物活性基との間に連鎖基を有する態様[1]の試薬である。

[3] 本発明の別の態様は式：



を有する態様[2]の試薬およびその医薬的に許容し得る塩である。

上記式中、

Qは生物活性基であり；

d'は1～20であり；

L<sub>n</sub>は式：



で表される連鎖基であり；ここで

M<sup>1</sup>は-[(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>Z<sup>1</sup>]<sub>g'</sub>-(CR<sup>55</sup>R<sup>56</sup>)<sub>g''</sub>-であり；

M<sup>2</sup>は-(CR<sup>55</sup>R<sup>56</sup>)<sub>g''</sub>-(Z<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>)<sub>g'</sub>-であり；



$g$  は独立して 0～10であり；

$g'$  は独立して 0～1であり；

$g''$  は独立して 0～10であり；

$f$  は独立して 0～10であり；

$f'$  は独立して 0～10であり；

$f''$  は独立して 0～1であり；

$Y^1$ および $Y^2$ は独立してそれぞれ、結合、0、 $NR^{56}$ 、 $C=O$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)NH-$ 、 $C=NR^{56}$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $SO_3$ 、 $NHC(=O)$ 、 $(NH)_2C(=O)$ 、 $(NH)_2C=S$ から選択され；

$Z^1$ は独立してそれぞれ、0～4個の $R^{57}$ で置換された $C_6\sim C_{14}$ の飽和、部分的飽和または芳香族の炭素環式環系および0～4個の $R^{57}$ で置換された複素環式環系から選択され；

$R^{58}$ および $R^{56}$ は独立してそれぞれ、水素、0～5個の $R^{57}$ で置換された $C_1\sim C_{10}$ アルキル、アルカリール(ここでそのアリールは0～5個の $R^{57}$ で置換されている)から選択され；

$R^{57}$ は独立してそれぞれ、水素、 $OH$ 、 $NHR^{58}$ 、 $C(=O)R^{58}$ 、 $OC(=O)R^{58}$ 、 $OC(=O)OR^{58}$ 、 $C(=O)OR^{58}$ 、 $C(=O)NR^{58}$ 、 $C\equiv N$ 、 $SR^{58}$ 、 $SOR^{58}$ 、 $SO_2R^{58}$ 、 $NHC(=O)R^{58}$ 、 $NHC(=O)NHR^{58}$ 、 $NHC(=S)NHR^{58}$ から選択されるか、あるいはまたさらに別の分子 $Q$ に結合する場合には $R^{57}$ は独立してそれぞれ、0、 $NR^{58}$ 、 $C=O$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)N-$ 、 $C=NR^{58}$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $SO_3$ 、 $NHC(=O)$ 、 $(NH)_2C(=O)$ 、 $(NH)_2C=S$ から選択され；

$R^{58}$ は独立してそれぞれ、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ベンジルおよびフェニルからなる群より選択され；

$H_2$ は式：



で表される安定なヒドラゾンであり；ここで

$R^{56}$ は独立してそれぞれ、 $L_n$ への結合、0～3個の $R^{52}$ で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、0～3個の $R^{52}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{52}$ で置換されたシクロアルキル、0～3個の $R^{52}$ で置換された複素環、0～3個の $R^{52}$ で置換されたヘテロシクロアルキル、0～3個の $R^{52}$ で置換されたアラルキルおよび0～3個の $R^{52}$ で置換されたアルカリールからなる群より選択され；

$R^{51}$ は独立して水素、0～3個の $R^{52}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{52}$ で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、0～3個の $R^{52}$ で置換された複素環からなる群より選択され；

$R^{52}$ は独立してそれぞれ、 $L_n$ への結合、=O、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{53}$ 、 $-C(=O)R^{53}$ 、 $-C(=O)N(R^{53})_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OR^{53}$ 、 $-OC(=O)R^{53}$ 、 $-OC(=O)OR^{53a}$ 、 $-OR^{53}$ 、 $-OC(=O)N(R^{53})_2$ 、 $-NR^{53}C(=O)R^{53}$ 、 $-NR^{53}C(=O)OR^{53a}$ 、 $-NR^{53}C(=O)N(R^{53})_2$ 、 $-NR^{53}SO_2N(R^{53})_2$ 、 $-NR^{53}SO_2R^{53a}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{53a}$ 、 $-SR^{53}$ 、 $-S(=O)R^{53a}$ 、 $-SON(R^{53})_2$ 、 $-N(R^{53})_2$ 、 $-NHC(=NH)NHR^{53}$ 、 $-C(=NH)NHR^{53}$ 、 $=NOR^{53}$ 、 $NO_2$ 、 $-C(=O)NHO$ 、 $R^{53}$ 、 $-C(=O)NHN(R^{53})_2$ 、 $OCH_2CO_2H$ 、2-(1-モルホリノ)エトキシから選択され；

$R^{53}$ 、 $R^{53a}$ および $R^{54}$ はそれぞれ独立して、それぞれ水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $L_n$ への結合からなる群より選択され；

$R^{56}$ および $R^{51}$ は独立してH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{56}$ 、 $-C(=O)R^{56}$ 、 $-C(=O)N(R^{56})_2$ 、0～3個の $R^{54}$ で置換された $C_2 \sim C_{10}$ の1-

アルケン、0～3個の $R^{54}$ で置換された $C_2 \sim C_{10}$ の1-アルキン、0～3個の $R^{54}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{54}$ で置換された不飽和複素環からなる群より選択されるが、但し $R^{56}$ および $R^{51}$ のうちの一方がHまたはアルキルである場合には、他方はHまたはアルキルではない；

あるいはまた、 $R^{56}$ および $R^{51}$ は下記に示された2個の炭素基と一緒に基：



を形成してもよいが；ここで

$R^{82}$ および $R^{83}$ は独立してH、 $R^{84}$ 、0～3個の $R^{84}$ で置換された $C_1\sim C_{10}$ アルキル、0～3個の $R^{84}$ で置換された $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、0～3個の $R^{84}$ で置換された $C_2\sim C_{10}$ アルキニル、0～3個の $R^{84}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{84}$ で置換された複素環および0～3個の $R^{84}$ で置換された炭素環からなる群より選択されることができ；

あるいはまた、 $R^{82}$ および $R^{83}$ は一緒になって縮合した芳香族環または複素環を形成することができ；

aおよびbは任意の二重結合の位置を示し、そしてnは0または1を示し；

$R^{84}$ は独立してそれぞれ、=O、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{85}$ 、 $-C(=O)R^{85}$ 、 $-C(=O)N(R^{85})_2$ 、 $-N(R^{85})_3$ 、 $-CH_2OR^{85}$ 、 $-OC(=O)R^{85}$ 、 $-OC(=O)OR^{85a}$ 、 $-OR^{85}$ 、 $-OC(=O)N(R^{85})_2$ 、 $-NR^{85}C(=O)R^{85}$ 、 $-NR^{85}C(=O)OR^{85a}$ 、 $-NR^{85}C(=O)N(R^{85})_2$ 、 $-NR^{85}SO_2N(R^{85})_2$ 、 $-NR^{85}SO_2R^{85a}$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2R^{85a}$ 、 $-SR^{85}$ 、 $-S(=O)R^{85a}$ 、 $-SO_2N(R^{85})_2$ 、 $-N(R^{85})_2$ 、 $-NHC(=NH)NHR^{85}$ 、 $-C(=NH)NHR^{85}$ 、 $=NOR^{85}$ 、 $-C(=O)NHR^{85}$ 、

$-OCH_2CO_2H$ 、2-(1-モルホリノ)エトキシの基からなる群より選択され；

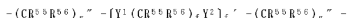
$R^{85}$ 、 $R^{85a}$ および $R^{86}$ はそれぞれ独立して水素および $C_1\sim C_6$ アルキルから選択される。

[4] 本発明の別の態様は、態様(3)において式中、

QはIIb/IIIa受容体アンタゴニスト、IIb/IIIa受容体リガンド、フィブリン結合ペプチド、白血球結合ペプチド、化学走性ペプチド、ソマトスタチン類似体およびセレクチン結合ペプチドからなる群より選択される生物活性分子であり；

$d'$  は1～3であり；

$L_n$ は式：



で表される基であり；ここで

$g''$  は独立して 0～5 であり；

$f$  は独立して 0～5 であり；

$f'$  は独立して 1～5 であり；

$Y^1$  および  $Y^2$  は独立してそれぞれ、0、 $NR^{56}$ 、 $C=O$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)NH-$

、 $C=NR^{56}$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $SO_3$ 、 $NHC(=O)$ 、 $(NH)_2C(=O)$ 、 $(NH)_2C=S$  から選択され；

$R^{55}$  および  $R^{56}$  は独立してそれぞれ、水素、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルおよびアルカリー  
ルから選択され；

$H_2$  は式：



で表される安定なヒドラゾンであり；ここで

$R^{60}$  は独立してそれぞれ、0～3 個の  $R^{52}$  で置換されたアリールおよび 0～3 個  
の  $R^{52}$  で置換された複素環からなる群より選択され；

$R^{61}$  は独立して、水素、0～1 個の  $R^{52}$  で置換されたアリール、0～1 個の  $R^{52}$   
で置換された  $C_1 \sim C_3$  アルキルおよび 0～1 個の  $R^{52}$  で置換された複素環からなる  
群より選択され；

$R^{52}$  は独立してそれぞれ、 $L_n$  への結合、 $-CO_2R^{53}$ 、 $-CH_2OR^{53}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{53a}$ 、  
、 $-N(R^{53})_2$ 、 $-NHC(=NH)NHR^{53}$  および  $-OCH_2CO_2H$  からなる群より選択され；

$R^{53}$  および  $R^{53a}$  は独立してそれぞれ、水素および  $C_1 \sim C_3$  アルキルからなる群よ  
り選択され；

$R^{54}$  は独立してそれぞれ、 $-CO_2R^{55}$ 、0～3 個の  $R^{54}$  で置換された  $C_2 \sim C_6$  の 1-  
アルケン、0～3 個の  $R^{54}$  で置換された  $C_2 \sim C_6$  の 1-アルキン、0～3 個の  $R^{54}$  で  
置換されたアリール、0～3 個の  $R^{54}$  で置換された不飽和複素環からなる群より  
選択され；

$R^{51}$  は独立してそれぞれ、H および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群より選択され；

あるいはまた、 $R^{56}$  および  $R^{51}$  は下記に示された 2 個の炭素基と一緒に基

:



を形成してもよいが；ここで

$R^{42}$ および $R^{43}$ は独立してHおよび $R^{44}$ からなる群より選択されることができ；

あるいはまた、 $R^{42}$ および $R^{43}$ は一緒になって縮合した芳香族環または複素環を形成することができ；

aおよびbは任意の二重結合の位置を示し、そしてnは0または1を示し；

$R^{44}$ は独立してそれぞれ、 $-\text{CO}_2R^{45}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{45})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{45}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})R^{45}$ 、 $-\text{OR}^{45}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{N}(R^{45})_2$ および $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ からなる群より選択され；

$R^{45}$ は独立してそれぞれ、水素および $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ アルキルからなる群より選択される、

試薬である。

[5] 本発明の別の態様は、態様(4)において式中、

QはIIb/IIIa受容体アンタゴニストおよび化学走性ペプチドからなる群より選択される生物活性分子であり；

$d'$ は1であり；

$L_e$ は式：



で表される基であり；ここで

$g''$ は独立して0～5であり；

$f$ は独立して0～5であり；

$f'$ は独立して1～5であり；

$\text{Y}^1$ および $\text{Y}^2$ は独立してそれぞれ、O、 $\text{NR}^{56}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{C}=\text{NR}^{56}$ 、S、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 $(\text{NH})_2\text{C}(=\text{O})$ 、 $(\text{NH})_2\text{C}=\text{S}$ から選択され；

$\text{R}^{55}$ および $\text{R}^{56}$ は水素であり；

H<sub>2</sub>は式：



で表される安定なヒドラゾンであり；ここで

R<sup>40</sup>は独立してそれぞれR<sup>52</sup>で置換された複素環から選択され；

R<sup>41</sup>は水素であり；

R<sup>42</sup>はL<sub>n</sub>への結合であり；

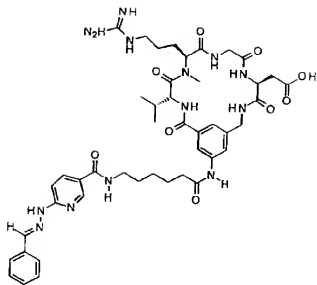
R<sup>43</sup>は独立して、-CO<sub>2</sub>R<sup>85</sup>、0～1個のR<sup>84</sup>で置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>の1-アルケン、0～1個のR<sup>84</sup>で置換されたアリールおよび0～1個のR<sup>84</sup>で置換された不飽和複素環からなる群より選択され；

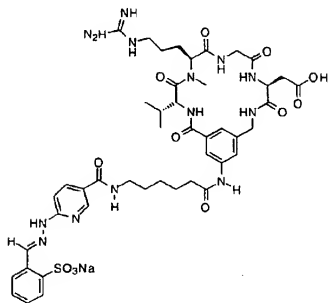
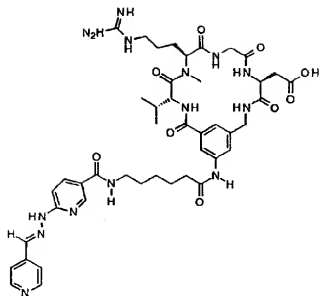
R<sup>44</sup>はHであり；

R<sup>45</sup>は独立してそれぞれ、-CO<sub>2</sub>R<sup>85</sup>、-OR<sup>85</sup>、-SO<sub>3</sub>Hおよび-N(R<sup>85</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択され；

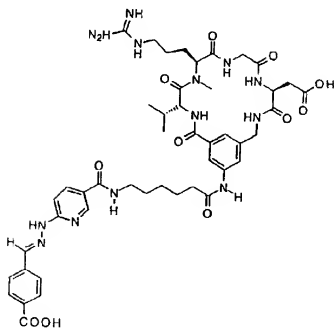
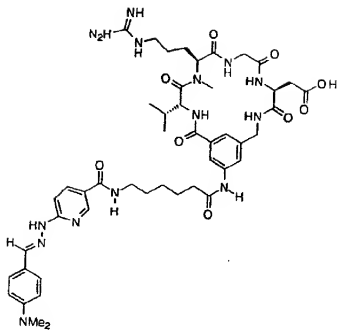
R<sup>85</sup>は独立してそれぞれ、水素およびメチルからなる群より選択される、試薬である。

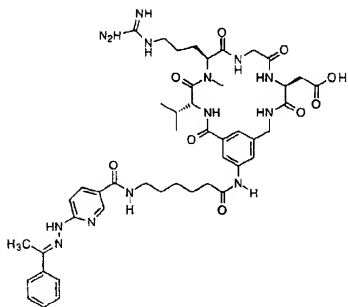
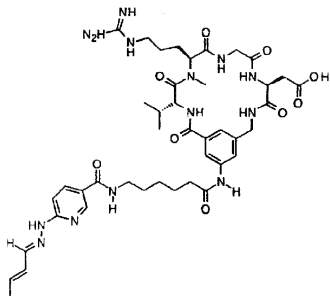
[6] 本発明の別の態様は、下記の式：

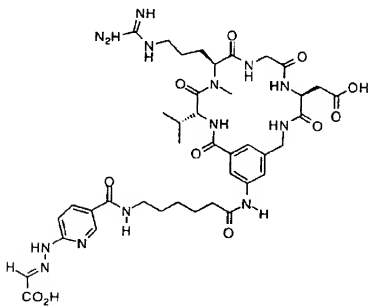
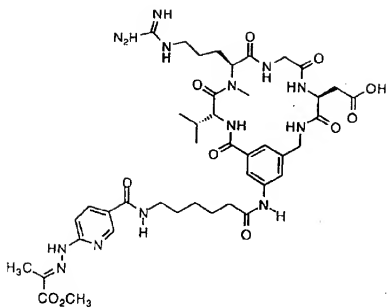














(b) 所定量の1種以上の医薬的に許容し得る滅菌性補助リガンド；

(c) 所定量の医薬的に許容し得る滅菌性還元剤；および

(d) 場合により、所定量の、転移リガンド、バッファー、凍結乾燥助剤、安定化助剤、可溶性助剤および静菌剤からなる群より選択される医薬的に許容し得る滅菌性成分；

からなる放射性医薬製造用のキットである。

[8] 本発明の別の態様は、

(a) 所定量の請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬的に許容し得る滅菌性試薬；

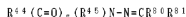
(b) 所定量の2種の医薬的に許容し得る滅菌性補助リガンド；

(c) 所定量の医薬的に許容し得る滅菌性還元剤；および

(d) 場合により、所定量の、転移リガンド、バッファー、凍結乾燥助剤、安定化助剤、可溶性助剤および静菌剤からなる群より選択される医薬的に許容し得る滅菌性成分；

からなる放射性医薬製造用のキットである。

[9] 本発明の別の態様は式：



[上記式中、

sは0または1であり；

$R^{44}$ は1個の $R^{59}$ で置換されたアリールおよび1個の $R^{59}$ で置換された複素環からなる群より選択され；

$R^{45}$ は水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され；

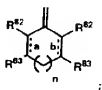
$R^{80}$ はハロゲンで置換されたアルキル、酸無水物、酸ハライド、活性

エステル、イソチオシアネート、マレイミドからなる群より選択される化学反応性部分であり；

$R^{80}$ および $R^{81}$ は独立してH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、-CN、 $-CO_2R^{85}$ 、 $-C(=O)R^{85}$ 、 $-C(=O)N(R^{85})_2$ 、0～3個の $R^{84}$ で置換された $C_1 \sim C_{10}$ の1-アルケン、0～3個の $R^{84}$ で置換された $C_2 \sim C_{10}$ の1-アルキン、0～3個の $R^{84}$ で置換されたアリール、

0～3個の $R^{24}$ で置換された不飽和複素環および0～3個の $R^{24}$ で置換された不飽和炭素環からなる群より選択されるが、但し $R^{20}$ および $R^{21}$ のうちの一方がHまたはアルキルである場合には、他方はHまたはアルキルではない；

あるいはまた、 $R^{20}$ および $R^{21}$ は下記に示された2個の炭素基と一緒に基；



を形成してもよいが；ここで

$R^{22}$ および $R^{23}$ は独立してそれぞれH、 $R^{24}$ 、0～3個の $R^{24}$ で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、0～3個の $R^{24}$ で置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、0～3個の $R^{24}$ で置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、0～3個の $R^{24}$ で置換されたアリール、0～3個の $R^{24}$ で置換された複素環および0～3個の $R^{24}$ で置換された炭素環からなる群から選択されることができ；

あるいはまた、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は一緒になって縮合した芳香族環または複素環を形成することができ；

aおよびbは任意の二重結合の位置を示し、

nは0または1を示し；

$R^{24}$ は独立してそれぞれ、=O、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-C(=O)R^{25}$ 、 $-C(=O)N(R^{25})_2$ 、 $-CH_2OR^{25}$ 、 $-OC(=O)R^{25}$ 、 $-OC(=O)OR^{25a}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-OC(=O)N(R^{25})_2$ 、 $-NR^{25}C(=O)R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(=O)OR^{25a}$ 、 $-NR^{25}C(=O)N(R^{25})_2$ 、 $-SO_3Na$ 、 $-NR^{25}SO_2N(R^{25})_2$ 、 $-NR^{25}SO_2R^{25a}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{25a}$ 、 $-SR^{25}$ 、 $-S(=O)R^{25a}$ 、 $-SO_2N(R^{25})_2$ 、 $-N(R^{25})_2$ 、 $N(R^{25})_3^+$ 、 $-NHC(=NH)NHR^{25}$ 、 $-C(=NH)NHR^{25}$ 、 $=NOR^{25}$ 、 $-C(=O)NHR^{25}$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、2-(1-モルホリノ)エトキシからなる群より選択され；

$R^{25}$ 、 $R^{25a}$ および $R^{26}$ はそれぞれ独立して水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される；

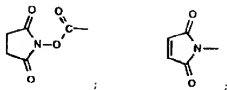
で表される態様〔1～6〕の試薬を合成するのに有用な安定なヒドラゾン化合物で

ある。

[10] 本発明の別の態様は式中、

s は 0 であり；

R<sup>53</sup> は下記の基



からなる群より選択され；

R<sup>60</sup> は独立して -CO<sub>2</sub>R<sup>65</sup>、0～3 個の R<sup>64</sup> で置換された C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub> の 1-アルケン、  
0～3 個の R<sup>64</sup> で置換された C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub> の 1-アルキン、0～3 個の R<sup>64</sup> で置換された  
アリール、0～3 個の R<sup>64</sup> で置換された不飽和複素環からなる群より選択され；

R<sup>62</sup> は独立して H および C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルからなる群より選択され；

あるいはまた、R<sup>60</sup> および R<sup>61</sup> は下記に示された 2 個の炭素基と一緒に

なって基：



を形成してもよいが；ここで

R<sup>62</sup> および R<sup>63</sup> は独立して H および R<sup>64</sup> から選択されることができ；

あるいはまた、R<sup>62</sup> および R<sup>63</sup> は一緒になって縮合した芳香族環または複素環式  
環を形成することができ；

a および b は任意の二重結合の位置を示し、

n は 0 または 1 を示し；

R<sup>64</sup> は独立してそれぞれ、-CO<sub>2</sub>R<sup>65</sup>、-C(=O)N(R<sup>65</sup>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>65</sup>、-OC(=O)R<sup>65</sup>、-  
OR<sup>65</sup>、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>3</sub>Na、-N(R<sup>65</sup>)<sub>2</sub> および -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H からなる群より選択され；

R<sup>65</sup> は独立してそれぞれ、水素および C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルからなる群より選択され

る、態様[9]の化合物である。

[11] 本発明の別の態様は式中、

$R^{94}$ は独立して $-CO_2R^{95}$ 、0～1個の $R^{94}$ で置換された $C_2\sim C_3$ の1-アルケン、  
0～1個の $R^{94}$ で置換されたアリールおよび0～1個の $R^{94}$ で置換された不飽和複  
素環からなる群より選択され；

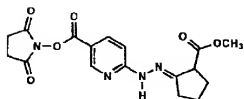
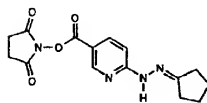
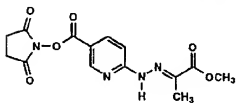
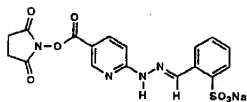
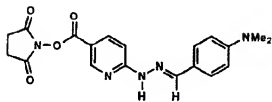
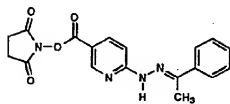
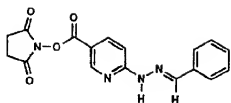
$R^{92}$ はHであり；

$R^{94}$ は独立してそれぞれ、 $-CO_2R^{95}$ 、 $-OR^{95}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3Na$ および $-N(R^{95})_2$ から  
なる群より選択され；

$R^{95}$ は独立してそれぞれ、水素およびメチルからなる群より選択される、態様[  
10]の化合物である。

[12] 本発明の別の態様は下記の式：





で表される態様[9]の化合物である。

任意の成分または任意の式においていずれかの変数が1回より多く生ずる場合には、各場合のその定義はその他の全ての場合でのその定義とは無関係である。すなわち、例えば1つの基が0～2個の $R^{52}$ で置換され得るとして示されている場合には、その基は2個までの $R^{52}$ で場合により置換されていてもよく、各場合の $R^{52}$ は可能な $R^{52}$ の定義されたリストから独立して選択される。また、例として基- $N(R^{52})_2$ については、N上の2個の $R^{52}$ 置換基のそれぞれは可能な $R^{52}$ の定義されたリストから独立して選択される。置換基および／または変数の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物を生成する場合のみ許される。

本明細書において“安定な化合物”または“安定な構造”とは、反応混合物から有用な純度で単離され得、そして有用な診断剤に調製され得るのに十分強い化合物を意味する。

本明細書中で使用する用語“ヒドラゾン”は、そのように記載の部分、基または化合物が、二重結合を介してヒドラジンまたはヒドラジド上の窒素原子に結合する少なくとも1個の二価炭素基（またはメチレン基）からなることを意味する。

本明細書中で使用する用語“置換された”は、その指定された原子または基の通常の原子価を越えず、かつその置換により安定な化合物になることを条件にして、指定の原子または基上の1個以上の水素が指示さ

れた基から選択した基で置換されていることを意味する。置換基がケト(すなわち、=O)である場合には原子上の2個の水素が置換される。

本明細書中で使用する用語“結合”は、単結合、二重結合または三重結合のいずれかを意味する。

本明細書中で使用する“アルキル”は、特定された数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖状双方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意味する。“シクロアルキル”または“炭素環”は、単環式、二環式または多環式の環系を包含する飽和環の基例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルおよびアダマンチルを包含することを

意味する。“ビシクロアルキル”は、飽和二環式環基例えば[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン（デカリン）、[2.2.2]ビシクロオクタン等を包含することを意味する。

本明細書中で使用する用語“アルケン”または“アルケニル”は、特定された数の炭素原子を有する式 $C_nH_{2n-1}$ で表される直鎖および分枝鎖状双方の基を包含することを意味する。用語“1-アルケン”または“1-アルケニル”は、二重結合が結合点からの第1炭素原子と第2炭素原子との間にあることを意味する。

本明細書中で使用する用語“アルキン”または“アルキニル”は、特定された数の炭素原子を有する式 $C_nH_{2n-2}$ で表される直鎖および分枝鎖状双方の基を包含することを意味する。用語“1-アルキン”または“1-アルキニル”は、三重結合が結合点からの第1炭素原子と第2炭素原子との間にあることを意味する。

本明細書中で使用する“アリール”または“芳香族残基”は、フェニルまたはナフチルを意味し、それは置換されている場合には任意の位置

で置換され得る。

本明細書中で使用する用語“複素環”または“複素環式環系”は、飽和、部分的に不飽和または芳香族である5～7員の単環式もしくは二環式の、または7～10員の二環式の安定な複素環式環を意味し、それは炭素原子および独立してN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、そこで窒素および硫黄の各ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよいし、その窒素は場合により四級化されていてもよく、そしてまたそれは上記複素環式環のいずれかがベンゼン環に縮合される任意の二環式基を包含する。この複素環式環は任意のヘテロ原子または炭素原子でその懸垂基に結合し、安定な構造をもたらしこともある。ここに記載の複素環式環は、得られる化合物が安定であるならば炭素原子または窒素原子上で置換されることもある。限定されるものではないが、このような複素環の例としてはベンゾピラニル、チアジアジン、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドレン、キノリン、イソキノリニルもしくはベンズイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドン、2-ピペリドン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、デカヒドロキノリン

、オクタヒドロイソキノリン、アゾシン、トリアジン(例えば1,2,3-, 1,2,4-および1,3,5-トリアジン)、6H-1,2,5-チアジアジン、2H,6H-1,5,2-ジチアジン、チオフェン、テトラヒドロチオフェン、チアンスレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチン、2H-ピロール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール(例えば1,2,4-および1,3,4-オキサゾール)、イソオキサゾール、トリアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、3H-インドール、インドー

ル、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フトラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、4aH-カルバゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナンスリジン、アクリジン、ペリミジン、フェナンスロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、イソクロマン、クロマン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ビベラジン、インドリン、イソインドリン、キヌクリジンまたはモルホリンを挙げることができる。さらに例えば前記複素環を含有する縮合環およびスピロ環の化合物も包含される。

置換基 $R^{00}$ および $R^{01}$ を記載するのに本明細書中で使用する用語“不飽和炭素環”は、少なくとも1個の多重結合を有する炭素環、すなわち1個の多重結合が、安定なヒドラゾン部分の式中で特定された二価の炭素基に結合する炭素原子と隣接炭素原子との間にある炭素環を意味する。

置換基 $R^{00}$ および $R^{01}$ を記載するのに本明細書中で使用する用語“不飽和複素環”は、少なくとも1個の多重結合を有する複素環、すなわち1個の多重結合が、安定なヒドラゾン部分の式中で特定された二価の炭素基に結合する炭素原子と隣接炭素原子との間にある複素環を意味する。芳香族複素環は不飽和複素環とみなす。

本明細書中で使用する用語“塩”は、水素イオンまたはヒドロキシルイオン以外のイオンを生成する任意の物質について、CRC Handbook of Chemistry and Ph

ysics, 65th, Edition, CRC Press, Boca Raton, Fla, 1984に定義されているように使用される。

“還元剤”は放射性核種と反応する化合物であって、それは比較的反応性でない高酸化状態化合物として典型的には得られ、その放射性核種

に電子を移動することによりその酸化状態を低下させ、それにより反応性をより高くさせる。放射性医薬製造に有用な還元剤および該放射性医薬の製造に用いる診断キットに有用な還元剤としては、例えば塩化第1スズ、フッ化第1スズ、ホルムアミジンスルフィン酸、アスコルビン酸、システイン、ホスフィン類および第1銅塩または第1鉄塩があるが、これらに限定されるものではない。その他の還元剤はBrodock et al., PCT出願94/22496号に記載されており、それは参照によりここに組み込まれる。

“転移リガンド”は放射性核種と一緒に中間体錯体を形成するリガンドであり、その中間体錯体は望ましくない副反応を防止できる程に十分安定であるが、しかし放射性医薬に変換され得るには十分安定ではない。中間体錯体の形成は運動力学的に好ましいが、一方放射性医薬の形成は熱力学的に好ましい。放射性医薬製造に有用な転移リガンドおよび該放射性医薬の製造に用いる診断キットに有用な転移リガンドとしては、例えばグルコネート、グルコヘパトネート、マンニトール、グルカレート、N,N,N',N'-エチレンジアミン四酢酸、ピロホスフェートおよびメチレンジホスホネートがあるが、これらに限定されるものではない。一般に、転移リガンドは酸素ドナー原子または窒素ドナー原子からなる。

“ドナー原子”の用語は、化学結合によって金属に直接結合する原子を意味する。

“補助リガンド”または“共リガンド”は、放射性医薬の合成中にその中に混入されるリガンドである。それらは試薬のキレート剤または放射性核種結合単位と一緒に放射性核種の配位圏を完成するのに役立つ。二座リガンド系からなる放射性医薬の場合には、放射性核種の配位圏は1種以上の試薬からのキレート剤または結合単位の1種以上並びに補助

リガンドもしくは共リガンドの1種以上からなるが、但し全体ではリガンド、キレート剤または結合単位のうちの2つの型が存在する。例えば、1種の試薬からのキレート剤または結合単位のうちの1種および同一の補助リガンドもしくは共リガンドのうちの2種からなる放射性医薬、並びに1種以上の試薬からのキレート剤または結合単位のうちの2種および補助リガンドもしくは共リガンドのうちの1種からなる放射性医薬の双方が、二座リガンド系からなると考えられる。三座リガンド系からなる放射性医薬の場合には、放射性核種の配位圏は1種以上の試薬からのキレート剤または結合単位の1種以上および2種の相異なるタイプの補助リガンドもしくは共リガンドのうちの1種以上からなるが、但し全体ではリガンド、キレート剤または結合単位のうちの3つの型が存在する。例えば、1種の試薬からのキレート剤または結合単位のうちの1種および2種の相異なる補助リガンドもしくは共リガンドからなる放射性医薬は、三座リガンド系からなると考えられる。参照によりここに組み込まれる同時係属出願U.S.N. 08/415,908、908号には補助リガンドが開示されかつ教示されている。

“キレート剤”または“結合単位”は、1種以上のドナー原子との化学結合の形成を介して金属放射性核種に結合する試薬上の部分または基である。

“結合部位”の用語は、生物活性分子を結合する生体内部位を意味する。

放射性医薬製造に有用な補助リガンドまたは共リガンドおよび該放射性医薬の製造に用いる診断キットに有用な補助リガンドまたは共リガンドは、酸素、窒素、炭素、硫黄、リン、ヒ素、セレンまたはテルルのドナー原子1種以上からなる。リガンドは放射性医薬の合成中において転

移リガンドであることができ、さらに別の放射性医薬中の補助リガンドまたは共リガンドとして役立つこともできる。リガンドが転移リガンドと呼ばれるかまたは補助リガンドもしくは共リガンドと呼ばれるかは、そのリガンドが放射性医薬中の放射性核種配位圏に留まるかどうかによる。それは放射性核種と試薬のキレート剤または結合単位との配位化学により決定される。

“診断キット”は、放射性医薬を合成するために臨床または薬局で調製するのに実際に用いる最終消費者が使用する1個以上のバイアル中に入れた処方物と呼ば

れる各成分の収集からなる。キットは、放射性医薬を合成しそして使用するのに必要な全ての成分を提供する。但し実際に用いる最終消費者が通常入手し得るものの例えば注射用の水または塩水、放射性核種の溶液、必要により放射性医薬の合成中にキットを加熱するための装置、放射性医薬を患者に投与するのに必要な装置例えばシリンジおよびシールド並びに像形成装置を除くものを提供する。

“バッファ”は、キット製造中および放射性医薬合成中のキットのpHを調整するのに用いる化合物である。

“凍結乾燥助剤”は、例えばガラス転移温度のような凍結乾燥に好ましい物理的性質を有する成分であり、それを診断キットに加えるとキットの全成分の組み合わせの物理的性質が凍結乾燥について改善される。

“安定化剤助剤”は、放射性医薬が一旦合成されたらそれを安定化させるためにまたはキット使用までその半減期を延長させるために、放射性医薬または診断キットに加える成分である。安定化剤助剤は抗酸化剤、還元剤またはラジカルスカベンジャーであることができ、そしてそれは他の成分または放射性医薬を分解する種と優先的に反応することにより改善された安定性を提供することができる。

“可溶化助剤”は、放射性医薬の合成に必要な媒体中で1種以上の他成分の可溶性を改善する成分である。

“静菌剤”は、放射性医薬を合成するのにキットを使用する前、貯蔵中または使用後の診断キット中の細菌の増殖を抑制する成分である。

本出願で使用する略記は下記のとおりである。

Ac	アセトアミドメチル
D-Abu	D-2-アミノ酪酸
5-Aca	5-アミノカプロアミド(5-アミノヘキサナム ド)
b-Ala, b-Ala	3-アミノプロピオン酸
またはbAla	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル

Boc-iodo-Mamb	tert-ブチルオキシカルボニル-3-アミノメチル- 4-ヨード-安息香酸
Boc-Mamb	tert-ブチルオキシカルボニル-3-アミノメチル安 息香酸
Boc-ON	[2-(tert-ブチルオキシカルボニルオキシリイミ ノ)-2-フェニルアセトニトリル
Cl <sub>2</sub> Bzl	ジクロロベンジル
CBZ, CbzまたはZ	カルボベンジルオキシ
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン
di-NMeOrn	N-aMe-N-gMe-オルニチン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
HBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)- 1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ ホスフェート
Hynic	ヒドラジノニコチニル
NMeArgまたは MeArg	a-N-メチルアルギニン
NMeAmf	N-メチルアミノメチルフェニアラニン
NMeAsp	a-N-メチルアスパラギン酸
NMeGlyまたは MeGly	N-メチルグリシン
NMe-Mamb	N-メチル-3-アミノメチル安息香酸
NMM	N-メチルモルホリン
OcHex	O-シクロヘキシル
OBzl	O-ベンジル
OSu	O-スクシンイミジル
pNP	p-ニトロフェニル



TBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)- 1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロ ボレート
Teoc	2-(トリメチルシリル)エチルオキシカルボニル
Tos	トシル
TPPTS	トリス(3-スルホナートフェニル)ホスフィントリ ナトリウム塩
Tr	トリチル

本明細書中で使用する慣用の3文字表示のアミノ酸略記は下記のとおりである。  
。慣用の1文字表示のアミノ酸略記はここでは使用しない。

Ala	=	アラニン
Arg	=	アルギニン
Asn	=	アスパラギン
Asp	=	アスパラギン酸
Cys	=	システイン
Gln	=	グルタミン
Glu	=	グルタミン酸
Gly	=	グリシン
His	=	ヒスチジン
Ile	=	イソロイシン
Leu	=	ロイシン
Lys	=	リジン
Met	=	メチオニン
Nle	=	ノルロイシン
Phe	=	フェニルアラニン
Phg	=	フェニルグリシン
Pro	=	プロリン
Ser	=	セリン

Thr = スレオニン  
 Trp = トリプトファン  
 Tyr = チロシン  
 Val = バリン

生物活性分子Qはタンパク質、抗体、抗体断片、ペプチドまたはポリペプチドまたはペプチド擬態であることができ、それは疾患部位に発現する受容体または結合部位、または血小板もしくは白血球上に発現する受容体または結合部位に対する認識配列または単位からなる。Qの正確な化学組成は、診断すべき疾患状態、使用される局在化機序並びに局在化、クレアランスおよび放射性核種崩壊の各割合の最適組み合わせに基づいて選択される。

本発明の目的において、血栓塞栓症の用語は血栓の形成から生ずる静

脈および動脈双方の疾患並びに肺塞栓症を包含するものと解される。

血栓塞栓症またはアテローム性動脈硬化症の診断において、Qは同時係属出願のU.S.出願No.08/415,908,861(=W0 94/22494)に記載された環状IIb/IIIa受容体アンタゴニスト化合物；U.S.特許No. 4,574,079、4,792,525、PCT出願のPCT US88/04403、PCT US89/01742、PCT US90/03788、PCT US91/02356およびOjima et al., 204th Meeting of the Amer. Chem. Soc., 1992, Abstract 44に記載されたRGD含有ペプチド；ヨーロッパ特許出願第90202015.5、第90202030.4、第90202032.2、第90311148.2、第90311151.6、第90311537.6に記載されたフィブリノーゲン受容体アンタゴニストであるペプチド；PCT W0 93/23085中でIIb/IIIa受容体リガンド、フィブリンおよびラミニン誘導体の重合部位用のリガンド、フィブリノーゲン用リガンドまたはトロンビンリガンドとして記載された特異的結合ペプチドおよびポリペプチド（テクネチウム結合群を除外する）；PCT W0 90/00178に記載されたIIIaタンパク質に対応するオリゴペプチド；PCT W0 90/03391に記載されたヒルジンベースのペプチド；PCT W0 90/15818に記載されたIIb/IIIa受容体リガンド；PCT W0 92/13572（テクネチウム結合群を除外している）またはGB 9313965.7に記載された血栓、血小板結合またはアテローム性動脈硬化症斑結合のペプチド；U.S.特許4,427,646および5,270,030に記載されたフ

イブリン結合ペプチド；U.S.特許5,279,812に記載されたヒルジンベースのペプチド；またはU.S.特許5,217,705に記載されたフィブリン結合タンパク質；U.S.特許5,086,069に記載されたIIb/IIIa受容体に結合するグアニン誘導体；またはヨーロッパ特許出願第478328A1およびHartman et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 4640に記載されたチロシン誘導体；または酸化型低密度リポタンパク質(LDL)からなる群より選択される。

感染症、炎症または移植拒絶の診断の場合、QはPCT WO 93/17719（テクネチウム結合群を除外している）、PCT WO 92/13572（テクネチウム結合群を除外している）またはU.S.出願No.08-140000に記載された白血球結合ペプチド；ヨーロッパ特許出願第90108734.6またはA. Fischman et al., Semin. Nuc. Med., 1994, 24,154に記載された化学走性ペプチド；またはU.S.特許第5,277,892に記載の白血球刺激性剤からなる群より選択される。

癌の診断の場合、QはUK出願第8927255.3またはPCT WO 94/00489に記載されたソマトスタチン類似体；PCT WO 94/05269に記載されたセレクチン結合ペプチド；PCT WO 93/12819に記載された生物学的官能領域；血小板因子4または生長因子(PDGF, EGF, FGF, TNF, MCSFまたはI11-8)からなる群より選択される。

Qはまた、他の組織、器官、酵素または体液上の受容体または結合部位に結合するタンパク質、抗体、抗体断片、ペプチド、ポリペプチドまたはペプチド擬態も表すことがある。例としてはアルツハイマー病患者において蓄積することが証明された $\beta$ -アミロイドタンパク質、心筋受容体および腎臓受容体に結合する心房ナトリウム利尿因子誘導のペプチド；視座組織領域に結合する抗ミオシン抗体；または生体内の低酸素症領域で局在化するニトロイミダゾール誘導体を挙げることができる。

本発明の試薬は安定なヒドラゾン、Hzに結合する生物学的活性基Qからなるが、場合によりその生物活性基とその安定なヒドラゾンとの間に連鎖基Lnを含有する。その安定なヒドラゾンはヒドラジンもしくはヒドラジドであるキレート剤もしくは結合単位の保護された形態であり、それは同時係属出願U.S.S.N. 08/415,908,861においてC<sub>h</sub>として示されている。該ヒドラゾンはQ部分に直接結合する

か、またはQに結合する連

鎖基Lnに結合するかのいずれかである。そのキレート剤または結合単位は、本発明試薬を用いて合成される放射性医薬中で放射性核種に結合するようになる（そしてU.S.S.N. 08/415,908,908では結合された状態でC<sub>h</sub>'として示されている）。

本発明の置換基R<sup>00</sup>およびR<sup>01</sup>は、水素または低級アルキルだけからなる置換基を用いて得られるよりもヒドラゾンの安定性が改善されるように選択される。置換基が水素または低級アルキルだけであるヒドラゾンでは、その他のアルデヒドまたはケトンと反応してしまうので安定性の改善が必要である。これらアルデヒドおよびケトンの多くは医薬製造環境に通常見いだされる。特にいたるところにあるアルデヒドはホルムアルデヒドであり、それは殺菌剤に通常用いられている。低級アルキルヒドラゾンとアルデヒドまたはケトンとの反応はスキーム1に示されるように進行することができる。

スキーム1



安定なヒドラゾンで保護された本発明試薬は放射性医薬プレカーサとして商業化され得る。低級アルキル保護されたヒドラゾンは、それら固有の不安定性のためにそのように商業化することはできない。スキーム1に記載の低級アルキルヒドラゾンが放射性医薬製造用試薬の一部分であるならば、その時それは他のアルデヒドおよびケトンとスキーム1に示された反応を遂行して、該ヒドラゾンが接触するアルデヒド及びケトンの数によるが、1種以上の他のヒドラゾンに分解または分裂する。これらの分解生成物が、試薬中の最小にしなければならないまたは回避

しなければならない不純物を構成する。全てのアルデヒドおよびケトンの除去は、それらが多くの物質特に製造工程で使用するプラスチックおよびゴム栓から抽

出され得るし、しかも通常の殺菌剤中に存在するので極めて困難である。安定なヒドラゾンで修飾した生物活性分子からなる新規な本発明試薬におけるこの安定なヒドラゾンの使用が、この問題を解決する。すなわち、本発明の安定なヒドラゾン試薬は該試薬の安定性が増加したために従来技術で開示された低級アルキル保護されたヒドラゾンよりも有意な利点を有し、それにより該試薬の商業化が可能になる。

式  $-N(R^{00}R^{01})N=C(R^{00}R^{01})$  で表される安定なヒドラゾン基、H<sub>2</sub>は、その置換基 R<sup>00</sup> および R<sup>01</sup> のうちの 1 つがニトリル、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボキサミド、1-アルケン、1-アルキン、アリール、不飽和複素環および不飽和炭素環からなる群より選択されるか、またはそれら 2 つの置換基 R<sup>00</sup> および R<sup>01</sup> が一緒になって環系を形成するという点で前記低級アルキルヒドラゾンとは異なる。上記群中の置換基は、炭素-炭素二重結合、炭素-酸素二重結合、炭素-炭素三重結合、炭素-窒素三重結合または芳香族環のいずれかとして共役π系を提供することによりヒドラゾンを安定化するのに役立つ。また、置換基 R<sup>00</sup> および R<sup>01</sup> が一緒になって環系を形成する場合には、そのキレート効果により安定性が提供され得る。

本発明試薬は種々の方法で合成することができる。ヒドラジンおよびヒドラジドプレカーサは同時係属出願 U.S.S.N. 08/415,908, 861 に記載のようにして製造することができる。安定なヒドラゾン基、H<sub>2</sub>は、その後の反応条件に安定であるならば試薬合成中のいずれかの工程で導入することができる。1つの合成アプローチは、結合官能性を担持する安定

なヒドラゾン基と場合により連鎖基、Lnを担持する生物活性分子、Qとの反応からなる。結合官能性は、場合により連鎖基を担持する生物活性分子と反応してそれに安定なヒドラゾンを結合させることができる化学反応性部分である。連鎖基を担持する生物活性分子の場合には、安定なヒドラゾンはその連鎖基に結合する。

化学反応性部分を担持する安定なヒドラゾンと生物活性分子またはリンカーで修飾された生物活性分子との反応は、適当な溶媒中で適当な反応条件下において

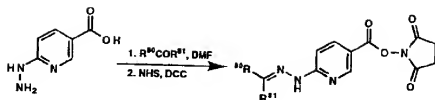
これら2種の反応成分を直接組み合わせることにより実施され得る。溶媒または反応条件は、安定なヒドラゾン-生物活性分子からなる試薬または安定なヒドラゾン-リンカー-生物活性分子からなる試薬が、該溶媒または条件の使用による生物活性の有意な損失を受けずに形成されるならば適切である。

化学反応性部分の例としては、良好な脱離基例えばハライドを有するアルキル基、例えば酸無水物、酸ハライドまたは活性エステルのようなカルボニル基、イソチオシアネートもしくは置換イソチオシアネートまたはマレイミドを挙げることができる。活性エステルは、例えばテトラフルオロフェニル、N-スクシニミジルおよびニトロフェニルのような求核性置換反応においてより反応性であるエステルである。化学反応性部分を担持する安定なヒドラゾンと生物活性分子またはリンカーで修飾された生物活性分子との反応において、いずれもの反応成分は求核性基として利用することができる。これらの結合反応のより詳細な記述は Brinkley, M., Bioconjugate Chemistry, 1992, Vol. 3, No. 1 に見いだすことができ、それは参照によりここに組み込まれる。さらにまた、参照によりここに組み込まれるU.S.特許第5,206,370には化学反応性部分についてのその他の例が開示されている。

別の合成アプローチは、試薬合成の最終工程としての安定なヒドラゾン形成からなる。式  $(Q)_d'-L_b-C_b$  (ここで  $C_b$  は  $-R^{+0}R^{+1}NNH_2$  である) の化合物(この合成は同時係属出願U.S.S.N. 08/415,908,861に記載されている)は、適当な溶媒中で適当な反応条件下において式  $R^{+0}C(=O)R^{+1}$  で表されるカルボニル含有化合物と反応することができる。溶媒または反応条件は、該溶媒または条件の使用による生物活性が有意な損失を受けずにその試薬が形成されるならば適切である。

本発明試薬の合成に有用な化学反応性基を担持する安定なヒドラゾンは、スキーム2に示されるようにして合成することができる。

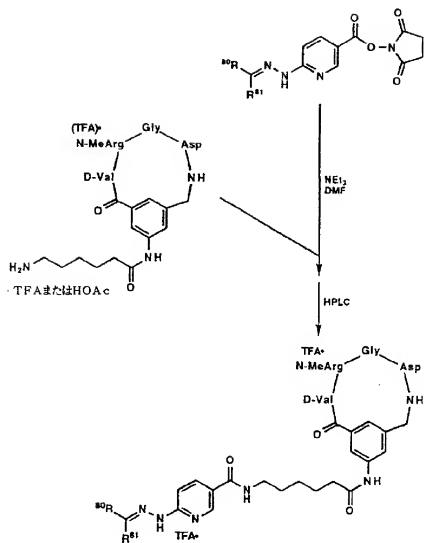
## スキーム2



ヒドラジノニコチン酸をジメチルホルムアミド中でカルボニル含有化合物、 $R^R$   
 $C(=O)R^R$ と反応させると、ニコチン酸のそれぞれ安定なヒドラゾンが得られる。  
 安定なヒドラゾン溶液とN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)とをジシクロヘ  
 キシルカルボジイミド(DCC)の存在下で反応させると、ニコチン酸のそれぞれ安  
 定なヒドラゾンのスクシンイミジルエステルが得られる。スクシンイミジルエス  
 テル化学反応性部分を担持する具体的な安定しているヒドラゾンの合成は、実施  
 例部分に記載されている。

スクシンイミジルエステル部分を担持する安定なヒドラゾンを用いて、生物活  
 性分子またはリンカーで修飾された生物活性分子上のアミノ基と反応させてアミ  
 ド結合を形成することにより本発明試薬を製造することができる。リンカーで修  
 飾された環状IIb／IIIa受容体アンタゴニストとの反応による試薬の合成はスキ  
 ーム3に示されている。

## スキーム3

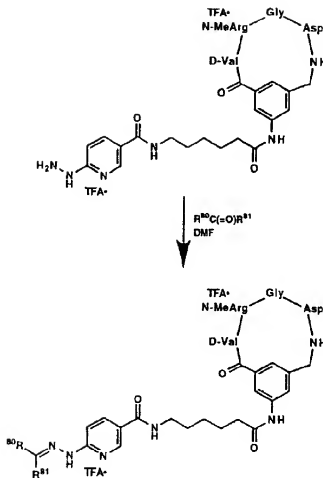


スクシニミジルエステル部分を担持するヒドラゾンのジメチルホルムアミド溶液を、DMF中に溶解したリンカーで修飾した環状IIb/IIIa受容体アンタゴニスト、シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(5-Aca))と合すると試薬、シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(Hz-5-Aca))が得られる。シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(5-Aca))は、同時係属出願U.S.S.N. 08/415,908,861に記載のようにして合成される。粗製試薬は調製用高速液体クロマトグラフィー(HPLC)または当業者に知られたその他多くの方法例えば再結晶、カラムクロマトグラフィーおよび溶媒抽出により精製することができる。



本発明試薬合成のための別のアプローチは、スキーム4に示されているように式 $R^{10}C(=O)R^{11}$ のカルボニル含有化合物と式 $(Q)_d^+ - L_n - C_h$ （ここで $C_h$ は $-R^{10}R^{11}NNH_2$ である）の化合物との反応からなる。

スキーム4



環状IIb/IIIa受容体アンタゴニスト、シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb (Hynic-5-Aca))（これは同時係属出願U.S.S.N. 08/415,908,861に記載のようにして合成される）を、ジメチルホルムアミド中で式 $R^{10}C(=O)R^{11}$ のカルボニル含有化合物と反応させると試薬、シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb (Hz-5-Aca))が得られる。粗製試薬は調製用高速液体クロマトグラフィー（HPLC）または当業者に知られたその他多くの方法例えば再結晶、カラムクロマトグラフィーおよび

## 溶媒抽

出により精製することができる。

式 $(Q)_d'-L_n-Hz$ で表される本発明試薬は、同時係属出願08/415,908,908に開示された式：

$$[(Q)_d'-L_n-C_h']_x-M_t(A_{L1})_y(A_{L2})_z \quad (2)$$

(式中、Q、d' および $L_n$ は前述の定義を有し、そして $C_h'$ は式 $R^{40}N=N^+$ 、 $R^{40}R^{41}N=N$ 、 $R^{40}N$ または $R^{40}N=N(H)$ -で表される遷移金属放射性核種、 $M_t$ に結合する放射性核種金属キレート剤または結合単位であり、 $A_{L1}$ は第1の補助リガンドもしくは共リガンドであり、 $A_{L2}$ は第2の補助リガンドまたは共リガンドであり、x およびyは独立して1または2でありそしてzは独立して0~4の整数である)で表される放射性医薬の製造に有用である。遷移金属放射性核種、 $M_t$ はテクネチウム-99m、レニウム-186およびレニウム-188からなる群より選択することができる。

基 $C_h'$ はヒドラジド基(式 $R^{40}R^{41}N=N$ -からなる)、ジアゼニド基(式 $R^{40}N=N^+$ または $R^{40}N=N(H)$ -からなる)またはイミド基(式 $R^{40}N$ -からなる)と呼ばれ、式 $(Q)_d'-L_n$ により表される放射性医薬残基への放射性核種の結合点として役立つ。ジアゼニド基はターミナルである(その基の1原子だけが放射性核種に結合している)かまたはキレート化しているかのいずれかであることができる。キレート化ジアゼニド基を有するためには、 $R^{40}$ にあるその基の少なくとも1つの他の原子もまた放射性核種に結合していなければならない。金属に結合する原子はドナー原子と呼ばれる。ヒドラジド基およびイミド基は専らターミナルである。

放射性核種の配位圏は放射性核種に結合する全てのリガンドまたは基を包含する。安定であるべき遷移金属の放射性核種、 $M_t$ に関しては、それは典型的には5以上ないし7以下の整数からなる配位数を有する。すなわち、その金属に結合する5~7個の原子が存在して、完全な配位圏

を有すると言える。キレート剤または結合単位、 $C_h'$ が、配位圏を完成することによってその金属放射性核種を安定化するのに必要な原子の全てを提供しない場合

には、その配位圏は補助リガンドまたは共リガンドと呼ばれる他のリガンドからのドナー原子により完成され、そしてそれはまたターミナルであるかまたはキレート化しているかのいずれかであることが可能である。

多数のリガンドが補助リガンドもしくは共リガンドとして利用できるが、その選択は例えば放射性医薬合成の容易性、補助リガンドの化学的または物理的性質、得られる放射性医薬の生成速度、収量および異性体の数、患者に悪い生理的影響を与えずにその補助リガンドもしくは共リガンを投与できる可能性、および凍結乾燥したキット製剤中でのそのリガンドの融和性のような種々の考慮すべき点により決定する。補助リガンドの電荷および脂肪親和性が、放射性医薬の電荷および脂肪親和性に影響を及ぼす。例えば4,5-ジヒドロキシ-1,3-ベンゼンジスルホネートを使用すると、スルホネート基が生理的条件下では陰イオンを帯びるのでさらに別の2個の陰イオン基を有する放射性医薬が得られる。N-アルキル置換3,4-ヒドロキシビリジノンを使用すると、そのアルキル置換基のサイズによるが、種々の程度の脂肪親和性を有する放射性医薬が得られる。

本発明試薬から製造される放射性医薬は二座リガンド系の、 $A_{L1}$ と定義された1種または2種の補助リガンドもしくは共リガンドを含有することができる。放射性医薬を構成する1種または2種の補助リガンドもしくは共リガンド、 $A_{L1}$ は独立して二原子酸素リガンド、官能化されたアミノカルボキシレートおよびハライドからなる群より選択され得るが、但し、その放射性核種の配位圏は完全である。

二原子酸素補助リガンドは、少なくとも2個の酸素ドナー原子を介して金属イオンに配位するリガンドである。例としてはグルコヘプトネート、グルコネート、2-ヒドロキシイソブチレート、乳酸塩、酒石酸塩、マンニトール、グルカレート、マルトール、コウジ酸、2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸、4,5-ジヒドロキシ-1,3-ベンゼンジスルホネートまたは置換もしくは非置換の1,2または3,4-ヒドロキシビリジノンまたはそれらの医薬的に許容し得る塩を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

官能化されたアミノカルボキシレートの例としては窒素および酸素の各ドナー

原子の組み合わせを有するリガンドを挙げることができる。例としてはイミノジ酢酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、ニトリロトリ酢酸、N,N'-ジエチレンジアミンジ酢酸、N,N,N'-エチレンジアミントリ酢酸、ヒドロキシエチルエチレンジアミントリ酢酸、N,N'-エチレンジアミンビス-ヒドロキシフェニルグリシンまたはヨーロッパ特許出願第93302712.0に記載のリガンドまたはそれらの医薬的に許容し得る塩を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

ハライドはクロリド、ブロミド、フルオリドもしくはヨージドまたはその医薬的に許容し得る塩であることができる。

特に有用なのは、2種の相異なる型の補助リガンドもしくは共リガンド、すなわち二原子酸素リガンド、官能化されたアミノカルボキシレートおよびハライドからなる群より独立して選択される第1の補助リガンドもしくは共リガンドまたはリガンド、すなわち $A_{L1}$ と定義される1または2個のリガンド；および三座リガンド系のトリ置換ホスフィン、トリ置換アルシン、テトラ置換ジホスフィンおよびテトラ置換ジアルシンからなる群より選択される第2の補助リガンドもしくは共リガンド、す

なわち $A_{L2}$ と定義される1〜4個のリガンドを含有する本発明試薬から製造される放射性医薬である。本発明者等は同時係属出願U.S.S.N.08/415,908において、1種以上の補助リガンドもしくは共リガンド $A_{L2}$ を含有する式 $([Q]_d' L_n - C_h')_x - M_t (A_{L1})_y (A_{L2})_z$ で表される放射性医薬は、1種以上の補助リガンド、 $A_{L2}$ を含有しない放射性医薬に比較して安定であるということ、すなわちそれらは最小数の異性体を有し、それらの相対比は時間とともに有意に変化せず、希釈しても実質的に損なわれない状態にあるということを開示した。

ヒドラゾン基、Hzは、キレート剤または結合単位、 $C_h'$ が金属放射性核種、 $M_t$ と一緒に形成され得るためには、プロトン化されているかまたはされていない場合もあるが、式 $R^{4+}R^{4+}NHNH_2$ を有するヒドラジン基または式 $R^{4+}N=NH$ を有するジアジン基のいずれかであるキレート剤または結合単位、 $C_h$ に変換されなければならない。このキレート剤または結合単位、 $C_h$ は、金属放射性核種、 $M_t$ に結合している場合には $C_h'$ と定義される。キレート剤または結合単位、 $C_h$ へのヒドラ

ゾン基化の変換は、補助リガンドもしくは共リガンドまたはリガンドが、試薬ではなくてキレート剤または結合単位、 $C_h$ を担持しているその加水分解型試薬と合一するように放射性核種との反応の前に行われ得るか、または試薬それ自体が放射性核種および補助リガンドもしくは共リガンドまたはリガンドと合一するように放射性核種の存在下で行われ得るかのいずれかである。後者の場合、その反応混合物のpHは中性または酸性でなければならない。

式  $\{(Q)_d(L_n-C_h)\}_x-M_2(A_{L1})_y$  で表される放射性医薬は、放射性核種の塩、式1の試薬、補助リガンド  $A_{L1}$  および還元剤を水溶液状態で室温～100℃の温度において混合することにより本発明試薬から容易に製造す

ることができる。別法として、その放射性医薬は最初に放射性核種の塩、補助リガンド  $A_{L1}$  および還元剤を水溶液状態で室温～100℃の温度において混合することにより補助リガンド  $A_{L1}$  との放射性核種錯体である中間体を生成し、次いで式1の試薬を加えそして室温～100℃の温度でさらに反応させることにより製造することもできる。

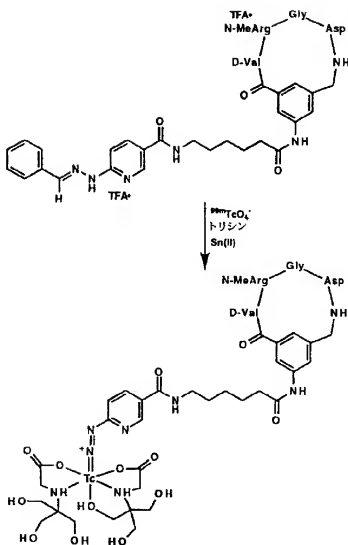
式  $\{(Q)_d(L_n-C_h)\}_x-M_2(A_{L1})_y(A_{L2})_z$  で表される放射性医薬は、放射性核種の塩、式1の試薬、補助リガンド  $A_{L1}$ 、補助リガンド  $A_{L2}$  および場合により還元剤を水溶液状態で室温～100℃の温度において混合することにより本発明の試薬から容易に製造することができる。別法として、その放射性医薬は最初に放射性核種の塩、補助リガンド  $A_{L1}$ 、式1の試薬および還元剤を水溶液状態で室温～100℃の温度において混合することにより放射性核種錯体の中間体を生成し、次いで補助リガンド  $A_{L2}$  を加えそして室温～100℃の温度でさらに反応させることにより製造することもできる。

全製造時間は放射性核種それ自体、各反応成分それ自体およびそれらの量並びに使用する製造方法によって変わる。それらの製造は1分で完了して、放射性医薬が>80%で得られることもあるし、またはより多くの時間を要することもある。より高い純度の放射性医薬を必要または所望する場合には、生成物を当業者によく知られた多数の技法のいずれか例えば液体クロマトグラフィー、固相抽出、溶媒抽出、透析または限外ろ過により精製することができる。

血栓症の像形成用放射性医薬を合成するための、安定なヒドラゾン-リンカー修飾環状IIb/IIIa受容体アンタゴニストからなる本発明試薬の使用は、スキーム5に示されている。テクネチウム-99m放射性核種の二座リガンド系はジアゼニド結合単位C<sub>5</sub>' および2個のトリシン補助リ

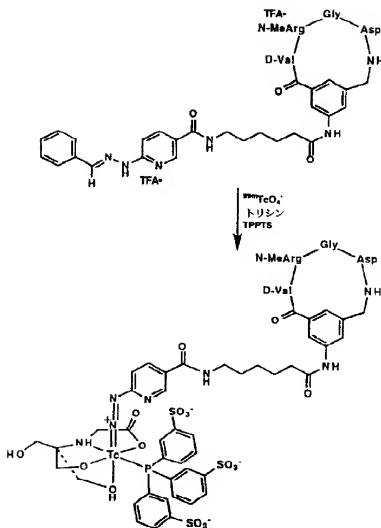
ガンドA<sub>L1</sub>からなる。下記に示された構造は、ジアゼニド結合単位と2個のトリシンリガンドとの配位異性のために放射性医薬の多数の可能な異性体の1つだけである。

スキーム5



血栓症の像形成用放射性医薬を合成するための、安定なヒドラゾーリンカー修飾環状IIb/IIIa受容体アンタゴニストからなりそして三座リガンド系を有する本発明試薬の使用は、スキーム6に示されている。テクネチウム-99m放射性核種の三座リガンド系はジアゼニド結合単位 $C_{6H_4}$ 、1個のトリシン補助リガンド、 $A_{L1}$ および1個のトリ置換ホスフィン補助リガンド、 $A_{L2}$ からなる。下記に示された構造は、ジアゼニド結合単位の配位異性のために放射性医薬の2種の可能な異性体のうちの1つである。

スキーム6



放射性医薬を合成するために本発明試薬とともに使用できる放射性核種は、<sup>99</sup>Tc、<sup>186</sup>Reまたは<sup>188</sup>Reからなる群より選択される。診断用としては<sup>99</sup>Tcが好ま

しい同位元素である。その6時間半減期および140KeVガンマ線放射エネルギーは、当業者がよく用いる装置および操作でのガンマシンチグラフィの場合とほぼ同一である。レニウム同位元素もまた、ガンマシンチグラフィの場合と矛盾しないガンマ線放射エネルギーを有するが、それらはまた生物組織にかなり多くの損傷を与える高エネルギーのベータ粒子を放射する。これらのベータ粒子放射は治療用例えば癌放射線治療に用いることができる。

テクネチウムおよびレニウム放射性核種はペルテクネートまたはペルレネートおよび医薬的に許容し得る陽イオンの化学形態であるのが好ましい。ペルテクネート塩形態は、例えば市販用Tc-99m発生器から得られるようなナトリウムペルテクネートであるのが好ましい。本発明の放射性医薬を製造するのに使用するペルテクネートの量は、0.1mCi～1 Ciまたはより好ましくは1～200mCiであることができる。

放射性医薬を製造するのに使用する本発明試薬の量は0.1μg～10mgまたはより好ましくは0.5μg～100μgであることができる。使用量はその他の反応成分の量および製造すべき式2の放射性医薬それ自体により示される。

使用する補助リガンド $A_{L1}$ の量は、0.1mg～1 gまたはより好ましくは1 mg～100 mgであることができる。個々の放射性医薬に関する正確な量は製造すべき式2の放射性医薬それ自体、その使用操作並びに他の反応成分それ自体およびそれらの量の相互関係による。 $A_{L1}$ の量が多すぎると、生物活性分子を含まないテクネチウム標識 $A_{L1}$ からなる副生成物、または補助リガンド $A_{L1}$ を含むが補助リガンド $A_{L2}$ を含まないテクネチウ

ム標識生物活性分子からなる副生成物を生成する。 $A_{L1}$ の量が少なすぎると、例えば還元された加水分解テクネチウムまたはテクネチウムコロイドのような他の副生成物を生成する。

使用する補助リガンド $A_{L2}$ の量は0.001mg～1 gまたはより好ましくは0.01mg～10mgであることができる。個々の放射性医薬に関する正確な量は製造すべき式2の放射性医薬それ自体、その使用操作並びに他の反応成分それ自体およびそれらの量の相互関係による。 $A_{L2}$ の量が多すぎると、生物活性分子を含まないテクネ



チウム標識 $A_{L2}$ からなる副生成物、または補助リガンド $A_{L2}$ を含むが補助リガンド $A_{L1}$ を含まないテクネチウム標識生物活性分子からなる副生成物を生成する。

還元剤は、補助リガンド $A_{L2}$ を含む式2の放射性医薬を合成するために場合に より使用することができる。適当な還元剤としては例えば第1スズ塩、亜二チオン酸塩または亜硫酸水素塩、水素化ホウ素塩およびホルムアミジンスルフィン酸があり、ここで各塩はいずれかの医薬的に許容し得る形態である。好ましい還元剤は第1スズ塩である。補助リガンド $A_{L2}$ はまたTc-99m-ペルテクネートを還元するのに利用され得るので、還元剤の使用は随意である。使用する還元剤の量は0.001mg〜10mgまたはより好ましくは0.005mg〜1mgであることができる。

本発明の別の特徴は心血管性疾患、感染症、炎症および癌の診断用の像形成剤として有用な放射性医薬を製造するための診断キットである。本発明の診断キットは、所定量の、式 $(Q)_d'-L_n-H_2$ で表される試薬、1種または2種の補助リガンドもしくは共リガンドおよび場合により、他の成分例えば還元剤、転移リガンド、バッファー、凍結乾燥助剤、可溶性助剤および静菌剤を含有する発熱性物質不含の滅菌性製剤を含有する1個以上のバイアルからなる。製剤中に1種以上の随意成分を含有させ

ることは、放射性医薬合成の最終実施消費者にとっての容易性、キット製造の容易性、キットの樹寿命または放射性医薬の安定性および樹寿命を改善することができる。製剤中に随意成分を含有させることにより成就される改善は、付加される処方の特徴および付加されるキット製造コストと比較検討すべきである。製剤の全てまたは一部分を含有する1種以上のバイアルは滅菌溶液または凍結乾燥固形物の形態で独立して存在することができる。

放射性医薬の製造および該放射性医薬製造用診断キットに有用なバッファーの例としてはリン酸塩、クエン酸塩、スルホサリチル酸塩および酢酸塩を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。より完全なリストは米国薬局方に見いだすことができる。

放射性医薬製造用の診断キット調製に有用な凍結乾燥助剤の例としてはマンニトール、ラクトース、ソルビトール、デキストラン、フィコル(Ficoll)およびポ

リビニルピロリジン(PVP)を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

放射性医薬の製造および該放射性医薬製造用診断キットに有用な安定化助剤の例としてはアスコルビン酸、システイン、モノチオグリセロール、亜硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、ゲンチシン酸およびイノシトールを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

放射性医薬の製造および該放射性医薬製造用診断キットに有用な可溶化助剤の例としてはエタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリソルベートおよびレシチンを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

放射性医薬の製造および該放射性医薬製造用診断キットに有用な静置

剤の例としてはベンジルアルコール、ベンズアルコニウムクロリド、クロルブタノールおよびメチルパラベン、アロピルパラベンもしくはブチルパラベンを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

診断キット中の成分は1つ以上の作用を供給することが可能である。還元剤はまた安定化助剤として、バッファーはまた転移リガンドとして、凍結乾燥助剤はまた転移リガンド、補助リガンドもしくは共リガンド等としても利用することができる。

製剤中の各成分の所定量は、ある場合にはその成分に特異的であり、他の場合には別成分の量または随意成分の存在および量に左右される種々の考慮すべき点によって決定される。一般には、製剤について望ましい効果を与えるような最少量の各成分を使用する。製剤の望ましい効果とは、最終実施消費者が放射性医薬を合成することができ、高い確実性でその放射性医薬を患者に安全に注入することができそして患者の疾患状態についての診断情報が提供されることである。

本発明の診断キットはまた、最終実施消費者が放射性医薬を合成するために従うべき使用説明書を包含する。それらの使用説明書は1個以上のバイアルまたはそのバイアルが出荷用に包装される容器に貼られているか、パッケージインサートと呼ばれる別個の挿入物であってもよい。

本発明の別の特徴は患者の血栓症疾患部位の像形成方法を企図し、それは(1)放射性医薬の生物活性基、Qと疾患部位で発現する受容体ないし結合部位、またはその部位で蓄積する内生血液成分上の受容体ないし結合部位との相互作用のために血栓症疾患部位に局在化する本発明試薬を用いて放射性医薬を合成し、(2)その放射性医薬を注射または注入により投与し、(3)プレーナーまたはSPECTのいずれかのガンマシンチグ

ラフィーを用いて患者に対して像形成を行うことからなる。

本発明の別の特徴は患者の感染症もしくは感染性疾患部位の像形成方法を企図し、それは(1)放射性医薬の生物活性基、Qと疾患部位で発現する受容体ないし結合部位、またはその部位で蓄積する内生血液成分上の受容体ないし結合部位との相互作用のために感染症または感染性疾患部位に局在化する本発明試薬を用いて放射性医薬を合成し、(2)その放射性医薬を注射または注入により投与し、(3)プレーナーまたはSPECTのいずれかのガンマシンチグラフィを用いて患者に対して像形成を行うことからなる。

本発明の別の特徴は患者の炎症部位の像形成方法を企図し、それは(1)放射性医薬の生物活性基、Qと疾患部位で発現する受容体ないし結合部位、またはその部位で蓄積する内生血液成分上の受容体ないし結合部位との相互作用のために炎症部位に局在化する本発明試薬を用いて放射性医薬を合成し、(2)その放射性医薬を注射または注入により投与し、(3)プレーナーまたはSPECTのいずれかのガンマシンチグラフィを用いて患者に対して像形成を行うことからなる。

本発明の別の特徴は患者の癌部位の像形成方法を企図し、それは(1)放射性医薬の生物活性基、Qと疾患部位で発現する受容体ないし結合部位、またはその部位で蓄積する内生血液成分上の受容体ないし結合部位との相互作用のために癌部位に局在化する本発明試薬を用いて放射性医薬を合成し、(2)その放射性医薬を注射または注入により投与し、(3)プレーナーまたはSPECTのいずれかのガンマシンチグラフィを用いて患者に対して像形成を行うことからなる。

#### 実施例

下記実施例に記載の本発明試薬を合成するのに使用する物質は以下の

ようにして得られた。

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(5-Aca))およびシクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(Hynic-5-Aca))は同時係属出願U.S.出願No. 08/415,908,861(=W094/22494)に記載のようにして合成された。以下の物、すなわちヒドラジノニコチン酸、N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、トリシン、トリス(3-スルホナートフェニル)ホスフィントリナトリウム塩(TPPTS)、第1塩化スズ二水和物、ジメチルホルムアミド(DMF)、トリフルオロ酢酸(TFA)、アセトニトリル、4-ヒリジンカルボキサリデヒド、酢酸アンモニウム、リン酸二水素ナトリウム、2-ホルミルベンゼンスルホン酸ナトリウム、トリエチルアミン、マンニトール、クロトンアルデヒド、4-カルボキシベンズアルデヒドおよびグリオキシル酸は市販品として得られ、そのまま使用した。脱イオン水はMilli-Q Water System社から得、 $>18\text{ M}\Omega$ の品質であった。Tc-99m-ペルテクネート( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ )はDuPontPharma  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 発生器から得た。

#### 実施例 1

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチン-5-Aca))のベンズアルデヒドヒドラゾンの合成

DMF (1 ml) 中に溶解したシクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(5-Aca)) 2TFA 20mg (0.0215mmol) およびスクシンイミジル6-(2-ベンズアルデヒドヒドラジノ)ニコチネート7.5mg (0.0222mmol) の溶液に $\text{Et}_3\text{N}$  (10  $\mu\text{l}$ ) を加え、その反応混合物を室温で42時間攪拌した。反応混合物を50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 中に溶解し、次いで凍結乾燥して粗製標記化合物 (23.5mg) を灰色がかった白色粉末として得た。調製用Vydac C18カラム (2.5 $\times$ 25cm) での逆相HPLCにより、0.1%トリフルオロ酢酸を含有

する6~72%勾配のアセトニトリルを用いて15ml/分の流速で精製を実施して、標記化合物のTFA塩 (17.5mg, 71%) を綿毛状の白色固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ -DMSO) 11.30(br, s, OH), 10.02(s, NH), 8.94(d, 1H), 8.61(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.41(m, 2H), 8.10(s, =CH), 8.09(m, 1H), 7.70(m, 4H), 7.6

1(m, 1H), 7.52(t, 1H), 7.42(m, 3H), 7.27(d, 1H), 7.07(s, 1H), 5.18(dd, 1H), 4.53(m, 2H), 4.34(dd, 1H), 4.20(dd, 1H), 4.02(dd, 1H), 3.25(q, 2H), 3.13(q, 2H), 2.99(s, NCH<sub>3</sub>), 2.72(dd, 1H), 2.50(m, 1H), 2.33(t, 2H), 2.10(m, 2H), 1.60(m, 5H), 1.35(m, 4H), 1.10(d, CH<sub>3</sub>), 0.92(d, CH<sub>3</sub>)

FAB(NBA)-MS: [M+H] = 926.4625 (C<sub>45</sub>H<sub>60</sub>N<sub>13</sub>O<sub>9</sub>としての計算値 = 926.4637)

### 実施例 2

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))の2-ホルミルベンゼンスルホン酸ヒドラゾンの合成

2-ホルミルベンゼンスルホン酸ナトリウム(3.9mg, 0.019mmol)およびシクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))(10mg, 0.0094mmol)を0.05M リン酸ナトリウムバッファー、pH7.0(1.0ml)に溶解し、次いで1.5時間周囲温度に放置したところ全反応混合物はゲルになった。このゲルを0.1M NH<sub>4</sub>OAcを含有する10%アセトニトリル1.0ml中に溶解し、次いで調製用Zorbax-RX C18カラム(21.2×250mm)での逆相HPLCにより、0.1M NH<sub>4</sub>OAcを含有する10%アセトニトリルを用いて15ml/分の流速で2分間、次に0.1M NH<sub>4</sub>OAcを含有する4.44%/分の勾配での10~50%アセトニトリルを用いて精製を実施した。生成物フラクションを凍結乾燥して標記化合物(7mg, 74%)

を綿毛状の無色固形物として得た。1.5ml/分の流速で、0.05M NH<sub>4</sub>OAcを含有する4.0%/分の勾配での10~50%アセトニトリルを用いるZorbax-RX C18カラム(4.6×250mm)での分析用HPLCによれば、生成物純度97.3%が示された。DCI-MS: [M+H] = 1006.3。

### 実施例 3

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))のp-ジメチルアミノベンズアルデヒドヒドラゾンの合成

標記化合物は、シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))のベンズアルデヒドヒドラゾン(実施例1)について前述した一般的方法により製造した。環状化合物(32mg, 0.0344mmol)およびスクシニミジル6-(2-(4-ジメチルアミノ)-ベンズアルデヒドヒドラジノ)ニコチネート

(13.5mg, 0.0354mmol) のカップリングにより粗製標記化合物 (47mg) を黄色粉末として得た。調製用Vydac C18カラム (2.5×25cm) での逆相HPLCにより、0.1%トリフルオロ酢酸を含有する9~72%勾配のアセトニトリルを用いて15ml/分の流速で精製を実施して、標記化合物のTFA塩 (29.7mg, 72%) を綿毛状の白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O-DMSO) 10.03(s, NH), 8.94(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.50(s, 1H), 8.42(t, 1H), 8.15(br s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.70(d, 2H), 7.61(m, 4H), 7.16(d, 1H), 7.07(s, 1H), 7.00(br s, 2H), 6.76(d, 2H), 5.17(dd, 1H), 4.52(m, 2H), 4.33(dd, 1H), 4.20(dd, 1H), 3.25(q, 2H), 3.12(q, 2H), 2.98(s, 3 NCH<sub>3</sub>), 2.72(dd, 1H), 2.50(m, 1H), 2.33(t, 2H), 2.10(m, 2H), 1.60(m, 5H), 1.35(m, 4H), 1.10(d, CH<sub>3</sub>), 0.92(d, CH<sub>3</sub>)

FAB(NBA)-MS: [M+H] = 969.5043 (C<sub>47</sub>H<sub>66</sub>N<sub>14</sub>O<sub>9</sub>としての計算値 =

969.5059)

#### 実施例 4

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))の4-カルボキシベンズアルデヒドヒドラゼンの合成

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))・2HBr (50mg, 50μmol) および4-カルボキシベンズアルデヒド (70.35μmol) の混合物をジメチルホルムアミド (1ml) 中で窒素下、室温で4時間搅拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をアセトニトリルと水との混合物中に溶解し、次いで凍結乾燥して乾固した。粗製混合物を調製用Zorbax-RX C18カラム (21.2×250mm) での逆相HPLCにより、溶媒A (50mM 酢酸アンモニウム)、溶媒B (50%アセトニトリル中の50mM 酢酸アンモニウム) の移動相および次の勾配: 0~2分、20% B; 30分、50% B (32分まで保持された); 35分、100% B (38分まで保持された); 40分、20% Bを用いて15ml/分の流速で精製した。精製生成物 7mg (14%) が得られた。DCI-MS (高分解能): [M+H] = 970.453526 (分子量の計算値: 969.445702)。

#### 実施例 5

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))のクロトンアルデヒドヒドラゾンの合成

標記化合物は、実施例4において4-カルボキシベンズアルデヒドの代わりにクロトンアルデヒドを置き換えることにより、シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))の4-カルボキシベンズアルデヒドヒドラゾン(実施例4)について記載したようにして合成された。粗製物質を調製用HPLCにより、次の勾配: 0~2分、20% B; 4分、55% B(5分まで保持された); 30分、70% B(32分まで

保持された); 35分、100% B(38分まで保持された); 40分、20% Bを用いて精製することにより精製生成物4.5mg(10%)が得られた。DCI-MS(高分解能):  $[M+H]=890.463696$ (分子量の計算値: 889.455872)。

#### 実施例6

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))のグリオキシル酸ヒドラゾンの合成

標記化合物は実施例4において4-カルボキシベンズアルデヒドの代わりにグリオキシル酸を置き換えることにより、シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))の4-カルボキシベンズアルデヒドヒドラゾン(実施例4)について記載したようにして合成された。粗製物質を調製用HPLCにより、次の勾配: 0~5分、20% B; 40分、50% B(42分まで保持された); 45分、100% B(46分まで保持された); 48分、20% Bを用いて精製することにより精製生成物4.6mg(10%)が得られた。DCI-MS(高分解能):  $[M+H]=894.422225$ (分子量の計算値: 893.414402)。

#### 実施例7

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))のアセトフェノンヒドラゾンの合成

DMF(5ml)中に溶解した粗製シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(5-Aca))・H<sub>2</sub>OAc, TFA(16.6μl, 0.215mmol)およびスクシニイミジル6-(2-アセトフェノンヒドラジノ)ニコチネート38mg(0.1075mmol)の溶液にEt<sub>3</sub>N(75μl)を加え

、その反応混合物を室温で42時間攪拌させた。反応混合物を50%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O中に溶解し、次いで凍結乾燥して粗製標記化合物(130mg)を淡黄色粉末として得た。この物質の一部分を調製用Vydac C18カラム(2.5×25cm)での逆相HPLCにより、0.1%トリフルオ

ロ酢酸を含有する2～90%勾配のアセトニトリルを用いて15ml/分の流速で精製して、標記化合物のTFA塩を綿毛状の白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O-DMSO) 10.03(s, NH), 8.93(d, 1H), 8.62(s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.42(m, 2H), 8.13(br s, 1H), 7.87(d, 2H), 7.70(m, 2H), 7.55(m, 2H), 7.40(m, 4H), 7.07(s, 1H), 5.17(dd, 1H), 4.52(m, 2H), 4.33(dd, 1H), 4.20(dd, 1H), 4.02(dd, 1H), 3.63(dd, 1H), 3.26(q, 2H), 3.12(q, 2H), 2.98(s, NCH<sub>3</sub>), 2.72(dd, 1H), 2.50(m, 1H), 2.35(s, CH<sub>3</sub>), 2.33(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.60(m, 5H), 1.35(m, 4H), 1.10(d, CH<sub>3</sub>), 0.92(d, CH<sub>3</sub>)

FAB(NBA)-MS: [M+H] = 940.4818 (C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>N<sub>13</sub>O<sub>9</sub>としての計算値 = 940.4793)

#### 実施例 8

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))の1-(メトキシカルボニル)アセトアルデヒドヒドラゾンの合成

標記化合物はアセトフェノンシクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))ヒドラゾン(実施例7)について前述した一般的方法により製造された。この粗製環状化合物(82mg, 0.1075mmol)とスクシンイミジル6-(2-(1-(メトキシカルボニル)アセトアルデヒドヒドラジノ)ニコチネート(36mg, 0.1077mmol)とのカップリングにより粗製標記化合物(123mg)が淡黄色粉末として得られた。この物質の一部分を実施例8に記載の条件を用いた逆相HPLCにより精製して標記化合物のTFA塩を綿毛状の白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O-DMSO) 10.69(s, NH), 10.02(s, NH), 8.92(d, 1H), 8.70(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.44(m, 2H), 8.14(dd, 1H), 7.70(s, 2H), 7.56(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.07(s, 1H), 5.17(dd, 1H), 4.52(m, 2H),

4.33(dd, 1H), 4.19(dd, 1H), 4.04(m, 1H), 3.76(s, OCH<sub>3</sub>), 3.63(dd, 1H), 3.



26(q, 2H), 3.13(q, 2H), 2.99(s, NCH<sub>3</sub>), 2.72(dd, 1H), 2.50(m, 1H), 2.33(t, 2H), 2.13(s, CH<sub>3</sub>), 1.60(m, 5H), 1.35(m, 4H), 1.10(d, CH<sub>3</sub>), 0.92(d, CH<sub>3</sub>)

FAB-MS: [M+H] = 922.4539 (C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>N<sub>13</sub>O<sub>11</sub>としての計算値 = 922.4535)

#### 実施例 9

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))のシクロペンタノンヒドラゾンの合成

標記化合物はアセトフェノンシクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))ヒドラゾン(実施例7)について前述した一般的方法により製造された。この粗製環状化合物(82mg, 0.1075mmol)とスクシンイミジル6-(2-シクロペンタノンヒドラジノ)ニコチネート(35mg, 0.1106mmol)とのカップリングにより粗製標記化合物(131mg)が淡黄色粉末として得られた。この物質の一部を実施例8に記載の条件を用いた逆相HPLCにより精製して標記化合物のTFA塩を綿毛状の白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O-DMSO) 10.02(s, NH), 8.93(d, 1H), 8.61(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.51(s, 1H), 8.41(t, 1H), 8.10(m, 1H), 7.70(s, 2H), 7.55(m, 1H), 7.52(t, 1H), 7.10(br s, 3H), 7.06(s, 1H), 5.17(dd, 1H), 4.52(m, 2H), 4.33(dd, 1H), 4.19(dd, 1H), 4.02(dd, 1H), 3.62(d, 1H), 3.24(q, 2H), 3.12(q, 2H), 2.99(s, NCH<sub>3</sub>), 2.72(dd, 1H), 2.50(m, 1H), 2.41(m, 4H), 2.33(t, 2H), 2.10(m, 2H), 1.75(m, 3H), 1.68(m, 4H), 1.34(m, 4H), 1.10(d, CH<sub>3</sub>), 0.92(d, CH<sub>3</sub>)

FAB(NBA/TFA)-MS: [M+H] = 904.5136 (C<sub>68</sub>H<sub>82</sub>N<sub>13</sub>O<sub>9</sub>としての計算値

= 904.4793)

#### 実施例 10

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(Hynic-5-Aca))の2-(メトキシカルボニル)シクロペンタノンヒドラゾンの合成

標記化合物はアセトフェノンシクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))ヒドラゾン(実施例7)について前述した一般的方法により製造された。この粗製環状化合物(82mg, 0.1075mmol)とスクシンイミジル

6-(2-(2-メトキシカルボニル)シクロペンタノンヒドラジノ)ニコチネート (41mg, 0.1095mmol) とのカップリングにより粗製標記化合物 (138mg) が淡黄色粉末として得られた。この物質の一部を実施例8に記載の条件を用いた逆相 HPLCにより精製して標記化合物のTFA塩を綿毛状の白色固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ -DMSO) 10.01 (s, NH), 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.39 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.17 (dd, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.34 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.67 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24 (q, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.99 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 2.71 (dd, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.34 (t, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.60 (m, 5H), 1.34 (m, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.10 (d,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (d,  $\text{CH}_3$ )

ESI-MS:  $[\text{M}+\text{H}] = 962$  ( $\text{C}_{45}\text{H}_{44}\text{N}_{13}\text{O}_{11}$ ) としての計算値 = 962.4848

#### 実施例 11

シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))の4-ビリジンカルボキサルデヒドヒドラゾンの合成

4-ビリジンカルボキサルデヒド (1.14mg, 0.0106mmol) およびシクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(Hynic-5-Aca)) (10mg, 0.0094mmol) を 0.05M リン酸ナトリウムバッファー、pH7.0 (5.0ml) に溶解し、次

いで72時間周囲温度に放置した。その僅かに黄色の溶液を凍結乾燥して乾固させ、得られた固形物を調製用 Zorbax-RX C18カラム (21.2×250mm) での逆相 HPLCにより、0.1M  $\text{NH}_4\text{OAc}$  を含有する 10% アセトニトリルを用いて 15ml/分の流速で2分間、次に 0.1M  $\text{NH}_4\text{OAc}$  を含有する 4.44% / 分の勾配での 10~50% アセトニトリルを用いて精製した。生成物フラクション (保持時間 10~12分) を凍結乾燥して標記化合物 (8mg, 74%) を綿毛状の無色固形物として得た。1.5ml/分の流速で、0.05M  $\text{NH}_4\text{OAc}$  を含有する 4.0% / 分の勾配での 10~50% アセトニトリルを用いる Zorbax-RX C18カラム (4.6×250mm) での分析用 HPLCによれば、生成物純度 98.7% が示された。

以下に、前記試薬の合成に有用な化学反応性部分を担持する安定なヒドラゾンの合成を説明する。

実施例12

スクシンイミジル6-(2-ベンズアルデヒドヒドラジノ)ニコチネートの合成

DMF(40ml)中に懸濁した6-ヒドラジノニコチン酸(1.00g, 6.5mmol)の懸濁液にベンズアルデヒド(0.70g, 6.9mmol)を加え、その反応混合物を室温で3時間撹拌させた。その均一な反応混合物にN-ヒドロキシスクシンイミド(752mg, 6.5mmol)およびDCC(3.00ml, 13.4mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間撹拌させた。その反応混合物をろ過し、濃縮し、EtOAc(50ml)で希釈し、次いでその混合物を1時間加熱還流した。熱混合物をろ過して標記化合物(1.78g, 81%)を淡黄色粉末として得た。この物質はそれ以上精製しないで使用された。

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O-DMSO) 11.86(s, NH), 8.82(dd, Py-H), 8.20(dd, Py-H), 8.20(s, =CH), 7.75(dd, 2 Ar-H), 7.43(m, Py-H & 3 Ar-H), 2.89(s,

2 CH<sub>2</sub>)

DCI(NH<sub>3</sub>)-MS: [M+H] = 339.1084 (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>としての計算値 = 339.1093)

実施例13

スクシンイミジル6-(2-アセトフェノヒドラジノ)ニコチネートの合成

標記化合物は、スクシンイミジル6-(2-ベンズアルデヒドヒドラジノ)ニコチネート(実施例12)について前述した一般的方法により製造された。そのEtOAc混合物のろ過により標記化合物(1.26g, 55%, 痕跡量のDCUを含有)が灰色がかった白色粉末として得られた。標記化合物(853mg, 37%)の純粋な試料が、ろ液より金色の結晶として得られた。

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O-DMSO) 10.86(s, NH), 8.84(dd, Py-H), 8.21(dd, Py-H), 7.86(dd, 2 Ar-H), 7.41(m, Py-H & 3 Ar-H), 2.89(s, 2 CH<sub>2</sub>), 2.39(s, CH<sub>3</sub>)

DCI(NH<sub>3</sub>)-MS: [M+H] = (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>としての計算値 = 353.1250)

実施例14

スクシンイミジル6-(2-(4-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒドヒドラジノ)ニコチネートの合成

標記化合物は、1当量だけのDCC(1.5ml, 6.7mmol)を使用する以外はスクシンイミジル6-(2-ベンズアルデヒドヒドラジノ)ニコチネート(実施例12)に

ついて前述した一般的方法により製造された。そのEtOAc混合物の蒸留により標記化合物(1.20g, 48%)が黄色粉末として得られた。この物質はそれ以上精製しないで使用された。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ -DMSO) 11.58(s, NH), 8.76(dd, Py-H), 8.13(dd, Py-H),

8.07(s, =CH), 7.54(d, 2 Ar-H), 7.29(d, Py-H), 6.75(d, 2 Ar-H), 2.97(s, 2  $\text{NCH}_3$ ), 2.88(s, 2  $\text{CH}_2$ )

DCI( $\text{NH}_3$ )-MS:  $[\text{M}+\text{H}] = 382.1513$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$ としての計算値 = 382.1515)

#### 実施例 15

スクシンイミジル6-(2-(1-メトキシカルボニル)アセトアルデヒドヒドラジノ)ニコチネートの合成

標記化合物は、スクシンイミジル6-(2-ベンズアルデヒドヒドラジノ)ニコチネート(実施例12)について前述した一般的方法により製造された。そのEtOAc混合物の蒸留により標記化合物(552mg, 25%, 痕跡量のDCUを含有)が淡白色粉末として得られた。この物質はそれ以上精製しないで使用された。ろ液を濃縮し、EtOAcで摩砕すると標記化合物(349mg, 16%, 痕跡量のDCUを含有)が得られた。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ -DMSO) 11.21(s, NH), 8.91(dd, Py-H), 8.33(dd, Py-H), 7.42(d, Py-H), 3.78(s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.89(s, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.18(s,  $\text{CH}_3$ )

DCI( $\text{NH}_3$ )-MS:  $[\text{M}+\text{H}] = 335.0991$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_6$ としての計算値 = 335.0991)

#### 実施例 16

スクシンイミジル6-(2-シクロペンタノンヒドラジノ)ニコチネートの合成

標記化合物は、スクシンイミジル6-(2-ベンズアルデヒドヒドラジノ)ニコチネート(実施例12)について前述した一般的方法により製造された。そのEtOAc混合物の蒸留により標記化合物(1.78g, 86%, 痕跡量のDCUを含有)が淡黄色粉末として得られた。この物質をEtOAcから再結晶して標記化合物の精製試料(530mg, 痕跡量のDCUを含有)を得た。この物質はそれ以上精製しないで使用された。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_5\text{-DMSO})$  10.33(s, NH), 8.76(dd, Py-H), 8.11(dd, Py-H), 7.15(d, Py-H), 2.88(s, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.41(q, 2  $\text{CH}_2$ ), 1.75(m, 2  $\text{CH}_2$ )

DCI(NH<sub>3</sub>)-MS: [N+H] = (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>としての計算値 = 317.1250)

#### 実施例 17

スクシンイミジル 6-(2-(2-メトキシカルボニル)シクロペンタノンヒドラジノ)ニコチネートの合成

標記化合物は、スクシンイミジル 6-(2-ベンズアルデヒドヒドラジノ)ニコチネート(実施例12)について前述した一般的方法により製造した。そのEtOAc混合物のろ過により標記化合物(627mg, 26%, 痕跡量のDCUを含有)が灰色がかった白色の粉末として得られた。ろ液を濃縮し、EtOAcで摩砕すると標記化合物(1.17g, 48%, 痕跡量のDCUを含有)が得られた。この物質はそれ以上精製しないで使用された。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_5\text{-DMSO})$  10.56(s, NH), 8.79(dd, Py-H), 8.15(dd, Py-H), 7.11(d, Py-H), 3.67(s, OCH<sub>3</sub>), 3.55(t, CH), 2.88(s, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.50(m,  $\text{CH}_2$ ), 1.90(m, 2  $\text{CH}_2$ )

DCI(NH<sub>3</sub>)-MS: [N+H] = (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>としての計算値 = 375.1304)

#### 実施例 18

スクシンイミジル 6-(2-(2-スルホ)ベンズアルデヒドヒドラジノ)ニコチネートナトリウム塩の合成

標記化合物は、スクシンイミジル 6-(2-ベンズアルデヒドヒドラジノ)ニコチネート(実施例12)について前述した一般的方法により製造された。そのEtOAc混合物のろ過により黄色固形物を得、この物質の半分をEtOAc(50ml)で希釈し、その混合物を1時間還流下で加熱した。熱混合物をろ過して標記化合物(1.63g, 85%)を淡黄色粉末として得た。この物質はそれ以上精製しないで使用された。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_5\text{-DMSO})$  11.91(s, NH), 9.16(s, =CH), 8.79(dd, Py-H), 8.16(dd, Py-H), 8.03(dd, Ar-H), 7.79(dd, Ar-H), 7.35(m, Py-H & 2 Ar-H), 2.88(s, 2  $\text{CH}_2$ )

FAB(NBA)-MS:  $[M+H] = 419.2240$  ( $C_{17}H_{15}N_4O_7S$ としての計算値 = 419.0661)

元素分析 ( $C_{17}H_{15}NaN_4O_7S$  ( $H_2O$ )<sub>1.5</sub>としての)

計算値: C 43.69; H 3.45; N 11.99; Na 4.92; S 6.86

実測値: C 43.62, 43.71; H 3.59, 3.64; N 12.13, 12.08; Na 4.83, 4.67; S 6.56, 6.30

#### ヒドラゾン安定性試験

本発明試薬の安定性は、試薬溶液およびホルムアルデヒド溶液を合一し次いでその混合物を方法1を用いるHPLCによりモニターすることにより試験した。

HPLCの方法1:

カラム: Zorbax-RX C18 (4.6mm×25cm)

カラム温度: 50℃

流速: 1.5ml/分

溶媒A: 50mM 酢酸アンモニウム

溶媒B: 50/50の50mM 酢酸アンモニウム/アセトニトリル

勾配: t = 0 20% B

t = 20分 100% B

t = 22分 100% B

t = 23分 20% B

波長: 240nm

実施例1の試薬を0.05M ホスフェートバッファー、pH7 (0.1mg/ml)

中に溶解し、10当量ホルムアルデヒド(ホスフェートバッファー中0.1M)を加えた。その反応混合物を0.5時間毎にHPLCにより分析した。ホルムアルデヒド添加前の初期値の百分率として表される、実施例1の試薬に関するピーク面積の変化は図1に示されている。比較として、低級アルキルヒドラゾンのシクロ-D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))アロピオンアルデヒドヒドラゾンも試験した。実施例1の試薬は2.5時間でホルムアルデヒドと反応しないが、90%より多くの低級アルキルヒドラゾンは2時間で反応する。

さらに、1当量のアルデヒドまたはケトンそれぞれを0.05Mホスフェートバッ

ファー、pH7.0中のシクロー(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))と反応させることによりその場で多くの試薬を製造した。次いでそれらの安定性を、1当量のホルムアルデヒドを添加し、その溶液をHPLCによりモニターすることにより試験した。それらの安定性の試験結果は表1に示すとおりである。

表 1  
各試薬のホルムアルデヒド安定性

実施例	ホルムアルデヒド試験 減少%*
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
6	<1
9	0
11	0
フェニルアセトアルデヒド	25
グリコールアルデヒド	40
低級アルキル	77

\* 2時間で

1当量のホルムアルデヒドに2時間さらすと実施例1～6、9および11の各試薬量の減少は1%より少ない(<1%)が、このことはそれらが極めて安定であることを指摘している。逆に、低級アルキルヒドラゾンのシクロー(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))プロピオンアルデヒドヒドラゾン(低級アルキルで表されている)の量の減少は、同一条件下で77%である。表1にはまた、他の2つのヒドラゾン、すなわちシクロー(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))フェニルアセトアルデヒドヒドラゾン(フェニルアセトアルデヒドで表されている)およびシクロー(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジノニコチニル-5-Aca))グリコールアルデヒドヒドラゾン(グリコールアルデヒドで表されている)も含まれているが、それらの構造は本発明物質の周辺物質ではない。ヒドラゾンのメチレン炭素原子に結合するベンジル基が存在する場合のフェニルアセトアルデヒドヒドラゾンは幾分か良い安定性

を示し、25%減少であるが、一方ヒドラゾンのメチレン炭素原子に結合するヒドロキシメチル基が存在する場合のグリコールアルデヒドヒドラゾンは僅かに改善された安定性を示し、40%減少である。これらのデータは、本発明試薬のようにヒドラゾンが極めて安定であるためには共役 $\pi$ -系が存在しなければならないか、またはそのヒドラゾンが環系の一部分でなければならないかのいずれかであるということを示している。フェニルアセトアルデヒドヒドラゾンのフェニル基はC=N結合に共役していない。なぜならば除去される1個の炭素原子があるからである。グリコールアルデヒドヒドラゾンは別の $\pi$ -系を含有していない。

血性造影剤として有用な式2で表される放射性医薬の前記実施例記載の試薬からの合成は、下記のようにして実施することができる。

#### 塩化第1スズを用いての試薬の放射性同位元素標識付け

10mlバイアルにH<sub>2</sub>O中のトリシン(40mg)溶液0.4mlを加え、次いでH<sub>2</sub>O中の試薬(10~20 $\mu$ g)溶液0.2ml、<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>(約50mCi)溶液0.5ml、H<sub>2</sub>O中のTPPTS(1mg)溶液0.2mlおよびSnCl<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O溶液(0.1N HCl中の20 $\mu$ g)20 $\mu$ lを加えた。この溶液のpHを必要により4に調整した。その反応混合物を50~80℃で30分間加熱し次いで方法2または3を用いたラジオ-HPLCにより分析した。

#### 塩化第1スズを用いない場合の試薬の放射性同位元素標識付け

10mlバイアルにH<sub>2</sub>O中のトリシン(10mg)溶液0.1mlを加え、次いでH<sub>2</sub>O中の試薬(20~40 $\mu$ g)溶液0.4ml、塩水中の<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>(約50mCi)溶液0.5ml、H<sub>2</sub>O中のマンニトール(20mg)溶液0.2mlおよびH<sub>2</sub>O中のTPPTS(7.0mg)溶液0.20mlを加えた。0.1N HClを用いてそのpHを4に調整した。その反応混合物を50~80℃で30分間加熱し次いで方法2または3を用いたラジオ-HPLCにより分析した。

#### HPLCの方法2

カラム: Vydac C18, 250mm×4.6mm, 孔サイズ300Å

溶媒A: 10mM モノリン酸ナトリウム, pH 6.0

溶媒B: 100%アセトニトリル

勾配: 0% B	30% B	75% B	0% B
0'	15'	25'	30'



流速：1.0ml/分

NaIフローによる検出

HPLCの方法3

カラム：Vydac C18, 250mm×4.6mm, 孔サイズ300Å

溶媒A：10mM モノリン酸ナトリウム, pH 6.0

溶媒B：100%アセトニトリル

カラム温度：50℃

勾配：	5% B	13% B	20% B	75% B	5% B
	0'	15'	20'	25'	30'

流速：1.0ml/分

NaIフローによる検出

得られた放射性医薬、 $^{99m}\text{Tc}$ (トリシン)(TPPTS)(シクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジニコチニル-5-Aca)))は、その合成が同時係属出願U.S.S.N. 08/415,908,861に記載され、血柱像形成剤としての有用性を有することが証明されたヒドラゾンを含むしない試薬であるシクロ-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(ヒドラジニコチニル-5-Aca))から合成された同時係属出願U.S.S.N. 08/415,908,861の実施例1に記載の試薬と同一である。この放射性試薬は、実施例1～6および8に記載の試薬を用いて80%より多い(>80%)収率( $\text{Tc-99m}$ を基準にして)で得られる。

表 2

各試薬を用いた場合の放射性医薬収率

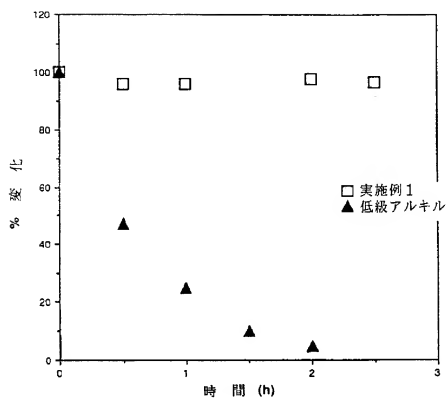
実施例	RCP%
1	94
2	91
3	86*
4	87
5	83
6	91*
7	45
8	87
11	30*

\* 50℃で加熱された

本発明試薬は極めて安定であることが証明されておりそしてそれでも放射性医薬を得るにはその場で加水分解されなければならないので、本発明試薬から良好な収率で放射性医薬が得られるという事実は驚くべきことである。本発明試薬は低級アルキルヒドラゾンからなる試薬とは著しい対照をなして、例えば診断キット製造での医薬製造環境でみられることの多いアルデヒド類およびケトン類とは反応せず、そのため製造工程中それらの純度を維持する。

【図1】

FIGURE 1



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D213/82 C07D401/12 C07D401/14 A61K51/04 A61K31/44		Name of Applicant No. PC1/US 96/09766
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation in the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 384 769 (JOHNSON MATTHEY PLC) 29 August 1996 see claims; examples 5,6 ---	1,9-11
X	WO,A,94 22494 (DU PONT MERCK PHARMA) 13 October 1994 cited in the application see the whole document ---	1-12
A	EP,A,0 457 250 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21 November 1991 see page 20, line 46 - line 52 -----	9-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understate the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each contribution being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 September 1996		Date of mailing of the international search report 19.09.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 7 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer BOSMA, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 96/09766

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
The subject matter of the present claims 1-5, 7-9 is so broad that a complete search is not possible on economic grounds (PCT Search Guidelines III 3.6 and 3.7). Therefore the search has been based on the examples and the claims as indicated.
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 International Application No.  
 PC1/US 96/09766

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-0384769	29-08-96	AT-T-	137219	15-05-96
		AU-B-	630668	05-11-92
		AU-A-	5007490	13-09-90
		CA-A-	2010860	24-08-90
		DE-D-	69026637	30-05-96
		ES-T-	2085899	16-06-96
		FI-B-	95967	29-12-95
		HU-B-	207293	29-03-93
		IL-A-	93432	27-02-94
		JP-A-	3027356	05-02-91
		NO-B-	178186	30-10-95
		PT-B-	93264	31-01-96
		US-A-	5420285	30-05-95
		US-A-	5206370	27-04-93
WO-A-9422494	13-10-94	AU-A-	3452595	21-03-96
		AU-A-	6524894	24-10-94
		CA-A-	2159445	13-10-94
		CN-A-	1122577	15-05-96
		EP-A-	0692982	24-01-96
		FI-A-	954655	02-11-95
		HU-A-	72889	28-06-96
		NO-A-	953886	30-11-95
		PL-A-	311037	22-01-96
		ZA-A-	9402262	02-10-95
EP-A-0457250	21-11-91	US-A-	5137877	11-08-92
		AU-B-	646850	10-03-94
		AU-A-	7403891	14-11-91
		CA-A-	2042503	15-11-91
		JP-A-	4352765	07-12-92
		US-A-	5349066	20-09-94

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AM, AT, AU, AZ, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, HU, IL, JP, KG, KR, KZ, LT, LU, LV, MD, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, UA, VN

(72)発明者 ハリス, トマス・デイビッド  
アメリカ合衆国ニューハンプシャー州  
03079-1512, セイレム, ザイアンヒル  
ロード56

(72)発明者 エドワーズ, デイビッド・スコット  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州  
01803, バーリントン, ファームズドライ  
ブ123

(72)発明者 チーズマン, エドワード・ホリスター  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州  
01462-1444, ルーネンバーグ, ターキー  
ヒルロード55

(72)発明者 リウ, ショワン  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州  
01824-4742, チェルムズフォード, ジュ  
ーデイスロード17